615.014
T 32

Eugen Diug
Tamara Polișciuc
Diana Guranda
Rodica Solonari

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ EXTEMPORALĂ

(Compendiu)

- Forme farmaceutice solide (pulberi)
- Forme farmaceutice lichide
- Forme farmaceutice semisolide
- Forme farmaceutice preparate în condiții aseptice

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Catedra Tehnologia medicamentelor

Eugen DIUG
Tamara POLIŞCIUC
Diana GURANDA
Rodica SOLONARI

Tehnologie farmaceutică extemporală

(Compendiu)

735031
Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicală
SL 3

Chişinău, 2013

CZU: 615.4.012
T 32

Aprobat la şedinţa catedrei Tehnologia medicamentelor
(proces-verbal nr. 7 din 18.03.2013)
şi Comisia Metodică pe discipline farmaceutice Instituţia Publică
USMF „Nicolae Testemiţanu"
(proces-verbal nr. 3 din 15.04.2013)

Autori: ***Eugen Diug***, doctor habilitat în farmacie, profesor universitar,
Diana Guranda, doctor în farmacie, conferenţiar universitar,
Tamara Polişciuc, doctor în farmacie, conferenţiar universitar,
Rodica Solonari, asistent

Recenzenţi: ***Vladimir Valica***, doctor habilitat în farmacie, profesor universitar, şef catedră Chimie farmaceutică şi toxicologică, USMF „Nicolae Testemiţanu"
Veaceslav Gonciar, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, şef catedră Farmacologie şi Farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemiţanu"

În compendiu sunt expuse principiile de bază ale preparării formelor farmaceutice extemporale, frecvent întâlnite în practica farmaceutică. Lucrarea cuprinde descrierea formelor farmaceutice solide, lichide, semisolide şi preparate în condiţii aseptice. Pentru facilitarea calculelor la prepararea formelor farmaceutice lucrarea conţine 15 anexe sub formă de tabele şi liste, fiind destinată studenţilor facultăţii de farmacie.

Machetare computerizată: Igor Guranda

Tehnologie farmaceutică extemporală: (Compendiu) / Diug Eugen, Polişciuc Tamara, Guranda Diana [et al.]. – Chişinău: Universul, 2013. – 160 p. 400 ex., com. 814.

ISBN 978-9975-47-086-5.

© Ed. "Universul", 2013
© E.Diug, D.Guranda, T. Polişciuc, R. Solonari 2013

ISBN 978-9975-47-086-5.

Cuprins

Introducere 5
Reglamentarea preparării medicamentelor extemporale... 7
Capitolul I.Forme farmaceutice solide (pulberi) 11
1.1. Clasificare 11
1.2. Reguli de preparare a pulberilor 12
1.3. Prepararea pulberilor condiționate în capsule operculate 16
1.4. Controlul calității 32
Capitolul II. Forme farmaceutice lichide 35
2.1. Definiție.Clasificare 35
2.2. Recomandări generale 38
2.3. Reguli de preparare a formelor farmaceutice lichide folosind metoda masă-volum 40
2.4. Prepararea soluțiilor concentrate 55
2.5. Controlul calității 60
Capitolul III. Forme farmaceutice semisolide 63
3.1. Clasificare 63
3.2. Unguente 63
3.2.1. Definiție 63
3.2.2. Clasificare. Generalități 64
3.2.3. Bazele de unguent 66
3.2.4. Reguli de preparare a unguentelor 71
3.2.5. Tehnologia unguentelor 73
3.2.6. Controlul calității 82
3.3. Supozitoare 83
3.3.1. Definiție. Generalități 83
3.3.2. Baze pentru supozitoare 86
3.3.3. Reguli de preparare a supozitoarelor 91
3.3.4. Controlul calității. 102
Capitolul IV. Forme farmaceutice preparate în condiții aseptice 103
4.1. Forme farmaceutice oftalmice 103
4.1.1. Picături pentru ochi 103
4.1.2. Unguente oftalmice 112
4.1.3. Controlul calității 115
4.2. Forme farmaceutice pentru nou născuți şi sugari ... 117
4.3. Forme farmaceutice cu antibiotice 119

Anexa 1. Lista soluţiilor concentrate şi a formelor medicamentoase lichide, recomandate pentru măsurare cu biurete. 122
Anexa 2. Lista soluţiilor şi formelor medicamentoase lichide în farmacii pentru măsurare cu pipeta 123
Anexa 3. Tabelul calculelor pentru prepararea soluţiilor concentrate după masă/volum (la 1,0 l soluţie)..... 124
Anexa 4. Coeficienţii de mărire a volumului la dizolvarea substanţelor medicamentoase în apă 125
Anexa 5. Factorul de îmbibare a produsului vegetal medicamentos..... 128
Anexa 6. Lista soluţiilor alcoolice standarde monocomponente, preparate în farmacii conform Documentelor Tehnice de Normare..... 129
Anexa 7. Lista soluţiilor alcoolice standarde compuse, preparate în farmacii conform Documentelor Tehnice de Normare..... 131
Anexa 8. Tabelele alcoolmetrice..... 132
Anexa 9. Valoarea densităţilor unor substanţe medicamentoase vâscoase şi volatile 139
Anexa 10. Coeficienţii de mărire în volum a soluţiilor alcoolice în urma dizolvării substanţelor medicamentoase 140
Anrexa 11. Coeficienţii de mărire în volum a amestecurilor apoase sau alcoolice la adăugarea substanţelor medicamentoase..... 141
Anexa 12. Corespunderea între masă şi 1 mln UI pentru unele antibiotice 142
Anexa 13. Factorii de dislocuire pentru unele substanţe medicamentoase folosiţi la prepararea supozitoarelor prin metoda de turnare..... 143
Anexa 14. Pierderile de substanţe medicamentoase solide la pulverizare în mojarul nr.1 144
Anexa 15. Termenii de valabilitate şi condiţiile de sterilizare a formelor farmaceutice preparate în farmacii 146
Bibliografie..... 159

INTRODUCERE

Receptura extemporală (*ex. tempore*- în caz de necesitate) sau magistrală (*magister*- învăţător, profesor) sunt termini care sunt acceptaţi în practica farmaceutică şi caracterizează formele farmaceutice preparate în condiţii de farmacie conform reţetei medicului prescrise pentru un anumit pacient. Dintre formele farmaceutice preparate în farmacii se pot enumera: pulberi; soluţii pentru uz intern şi extern; infuzii şi decocturi; picături oftalmice şi auriculare; emulsii, suspensii, linimente, unguente, paste, supozitoare, forme sterile şi preparate aseptic.

Avantaje:

- Posibilitatea selectării dozelor şi formelor farmaceutice pentru fiecare pacient în parte;
- Tratament individual luând în consideraţie particularităţile pacientului (stări alergice, stări ale ficatului, sistemului cardio-vascular (etc.) şi maladiilor specifice;
- Asocierea substanţelor medicamentoase într-o formă farmaceutică care nu este fabricată în condiţii industriale şi excluderea folosirii conservanţilor, coloranţilor şi altor aditivi nedoriţi.
- Prepararea medicamentelor instabile la păstrare pe termen lung cu conţinut de doze individuale şi nerentabile pentru producerea în masă (forme farmaceutice pentru copii).

Dezavantaje:

- Probleme de efectuare a controlului calităţii medicamentelor magistrale compuse (lipsa documentelor analitice de normare);

- Aprovizionarea insuficientă cu substanțe medicamentoase și auxiliare necesare pentru prepararea acestor medicamente în farmacii;
- Dotarea insuficientă a farmaciilor cu utilaj necesar pentru prepararea formelor magistrale.

Atitudinea statului față de prepararea medicamentelor magistrale este diferită în mai multe țări *(International Pharmacy Journal, 2007)*:

1. Toate farmaciile prepară medicamente extemporale: *Australia, Austria, Croația, Germania, Japonia, Franța, Finlanda, Danemarca, Marea Britanie, Olanda, Spania, Ungaria.*
2. În majoritatea farmaciilor: *Elveția, Norvegia, Polonia, Statele Unite ale Americii.*
3. În unele farmacii: *Canada, Suedia.*
4. Este interzisă prepararea în farmacii: *Izrael, Portugalia.*

Prepararea medicamentelor extemporale în țările care sunt membre FIP este următoarea: 50% prepară toate farmaciile; 23,4% -prepară majoritatea; 13,3% - cîteva farmacii; 10% - unele farmacii; 3,3% - nu prepară.

În Suedia, 20% dintre medicamente eliberate conform rețetelor, îl constituie medicamentele extemporale. Fiecare farmacie trebuie să fie dotată cu utilaj necesar pentru prepararea acestor medicamente. În Polonia, farmacia nu obține licență pentru eliberarea medicamentelor, dacă nu sunt create condiții pentru prepararea medicamentelor extemporale. În România (Ordin nr. 75/2010) și Cehia medicamentele extemporale se prepară conform „Regulilor de bună practică farmaceutică".

Reglementarea preparării medicamentelor extemporale.

Cerințele față de prepararea medicamentelor extemporale sunt stipulate în farmacopeile unor țări din Comunitatea Europeană: Marea Britanie, Cehia, Franța, Suedia. În Farmacopeea Britanică sunt descrise monografii individuale la medicamentele magistrale care constiuie 20% din numărul total de monografii la medicamente. Farmacopeea Statelor Unite (USP 29) conține câteva monografii referitor la medicamentele extemporale: cap. 795 *„Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations"*; cap. 797 *„Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations"*; cap. 1075 *„Good Compounding Practices"*, cap. 1191 *„Stability Considerations in Dispensing Practice"*; cap. 1160 *„Pharmaceutical Calculations in Prescription Compounding"*. În aceste monografii sunt descrise toate regulile tehnologiei medicamentelor magistrale cu indicarea algoritmului procesului tehnologic. În Farmacopeea Europeană (FE), la monografiile de generalități, sunt descrise cerințele unice față de formele farmaceutice fără a concretiza caracterul producerii. Excepție face monografia *„Capsules"* în care sunt indicații la prepararea în condiții de farmacie. FE nu conține monografii individuale la medicamentele magistrale.

În Ucraina este oficializată prepararea formelor magistrale la nivel de Farmacopee de Stat al Ucrainei, ed.1, supliment 2, care conține monografia de generalități 5.N.1. *„Экстемпоральные лекарственные средства"*, având compartimentele: 5.N.1.1. *„Экстемпоральные нестерильные лекарственные средства"*, 5. N.1.2. şi 5.N.1.3. *„Высшие разовые и суточные дозы для взрослых и детей"*. În monografia de generalități sunt incluse cerințele față de substanțele medicamentoase şi auxiliare, cerințele referitor

la regulile generale ale tehnologiei medicamentelor extemporale, controlul calității, ambalarea, marcarea, condițiile de păstrare.

În Ucraina au fost coordonate şi aprobate de către MS următoarele recomandări metodice referitor la prepararea medicamentelor în farmacii: „Forme farmaceutice solide"(2003); „Forme farmaceutice moi" (2003); „Forme farmaceutice lichide" (2005); „Forme farmaceutice aseptice" (2005); „Cerințele față de prepararea formelor nesterile în condiții de farmacie" (2005); „Cerințele față de prepararea formelor sterile şi aseptice în condiții de farmacie" (2005).

Actualmente, prescrierea, prepararea şi controlul calității medicamentelor extemporale în Republica Moldova este reglementată de următoarele acte legislative şi normative:

1. L E G E cu privire la medicamente **nr. 1409-XIII din 17.12.97**

   Articolul 19. Prepararea medicamentelor în farmacii

   Prepararea medicamentelor în farmacii se va efectua în corespundere cu prescripțiile cuprinse în Regulile de bună practică farmaceutică, aprobate de Ministerul Sănătății.

2. L E G E cu privire la activitatea farmaceutică **nr. 1456-XII din 25.05.93**

   Articolul 11 (6) Fără autorizarea Ministerului Sănătății în practica medicală pot fi folosite numai medicamentele preparate în farmacii conform prescripțiilor magistrale, cu conținut de ingrediente (substanțe medicamentoase) autorizate.

3. Ordinul MS RM nr. 10 din 06.01.2006 *„Cu privire la supravegherea calității formelor medicamentoase preparate în farmacii";*

4. Ordinul MS RM nr. 960 din 01.10.2012 „*Cu privire la modul de prescriere şi livrare a medicamentelor*";
5. Ordinul MS RM nr. 112 din 27.03.2007 „*Cu privire la interzicerea preparării soluţiilor pentru administrarea parenterală în cadrul farmaciilor de spital*";
6. Ordinul MS RM nr. 113 din 17.02.2011 „*Cu privire la aprobarea Farmacopeilor de referinţă în Republica Moldova*". Conform ordinului se stabileşte ***Farmacopeea Europeană*** drept Farmacopee de referinţă în elaborarea, standardizarea şi controlul calităţii medicamentelor în Republica Moldova. Se acceptă referinţele la prevederile Farmacopeilor naţionale cu recunoaştere internaţională: ***Farmacopeea SUA (USP); Farmacopeea Britanică (BP); Farmacopeea Japoniei (JP)*** la necesitatea utilizării unor metode de analiză şi/sau controlul substanţelor medicamentoase, în cazul când acestea nu sunt incluse în ediţia curentă a Farmacopeei Europene.
7. Reguli şi normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea şi exploatarea întreprinderilor şi instituţiilor farmaceutice", aprobate de MS şi PS la 29 .09.2005, nr. 01.10.32.1-5, înregistrate la Ministerul justiţiei sub nr. 427 din 07.11.2005

Pentru familiarizarea studenţilor cu regulile de preparare a medicamentelor în condiţii de farmacie a fost pregătită această lucrare. Lucrarea este scrisă în conformitate cu programul şi planul de studii la Tehnologia farmaceutică ciclul I şi se adresează studenţilor.

Pentru îmbunătăţirea conţinutului acestei lucrări sunt binevenite sugestiile şi propunerile cadrelor didactice şi a studenţilor.

Capitolul I

FORME FARMACEUITICE SOLIDE

1.1. Clasificare

Pulberile farmaceutice se clasifică pe baza diferitelor criterii:

- modul de administrare;
- compoziție;
- caracterul de dozare;
- gradul de finețe.

Conform modului de administrare, deosebim:

- pulberi pentru uz intern *(pulvis ad uzum internum)*
- extern *(pulvis ad uzum externum)*.

Pulberile pentru uz intern prezintă cel mai mare grup de pulberi preparate în farmacii conform rețetelor extemporale şi eliberate în cele mai diverse doze (masa unei pulberi poate varia, de la 0,1 g până la 1,0 g; media: 0,2 - 0,5 g).

Pulberile pentru uz extern se grupează dependent de modul şi locul de aplicare. Pudrele de presărat *(pulvis adspergendi, pulvis conspergendi)* sunt constituite din una sau mai multe substanțe medicamentoase (antiseptice, antibiotice, antiinfecțioase) cu substanțe auxiliare şi se aplică pe piele (la sugari), mucoase sau țesuturile lezate. Mai există pulberi pentru insuflare *(pulvis insufflatorii)* în cavitățile corpului (nas, urechi, vagin, cavitatea

nasofaringiană etc); oftalmice *(pulvis ophtalmici;* se prepară în condiţii aseptice şi în caz de necesitate se sterilizează; mărimea particulelor nu trebuie să depăşească 0,1 mm); pulberi folosite la prepararea soluţiilor pentru spălaturi, comprese, gargare etc. (prezintă produse semifinite din substanţe medicamentoase solubile în apă, cu ajutorul cărora bolnavul poate prepara în condiţii casnice diferite soluţii). Ultimele nu se pulverizează, iar cele pentru aplicare pe plăgi şi pe pielea sugarilor se prepară în condiţii aseptice; mărimea particulelor nu trebuie să depăşească la ele 0,1 mm. Pulberile pentru uz extern se livrează din farmacie în cantităţi de la 5,0 până la 200,0 g.

După compoziţie, deosebim: pulberi simple *(pulvis simplices),* constituite dintr-un singur ingredient, şi compuse *(pulvis composita),* alcătuite din două sau mai multe substanţe medicamentoase şi eliberate din farmacii numai după triturare şi amestecare minuţioasă.

Conform caracterului de dozare, pulberile se împart în nedivizate şi divizate, adică împărţite în doze bine determinate. În pulberile nedivizate (*pulvis indivisi*) toată cantitatea se prescrie şi se eliberează într-o singură doză (în vrac), dozarea fiind făcută de bolnav la domiciliu. Pulberile dozate se condiţionează în capsule operculate cu ajutorul dispozitivelor manuale. Pulberile nedivizate se eliberează în borcane farmaceutice, confecţionate din sticlă sau masă plastică, cu căpăcel.

1.2. Reguli de preparare a pulberilor

Prepararea pulberilor simple nedozate. Dacă pulberea cristalină este dizolvată înainte de întrebuinţare în apă, ea se eliberează fără a fi mărunţită. Celelalte pulberi se triturează până la gradul de fineţe indicat de Farmacopee.

Pentru a prepara pudră, substanţa medicamentoasă se triturează până la pulbere fină, apoi se cerne prin sită de mătase cu mărimea ochiurilor 0,12 mm. In funcţie de cantitate, pulberile se cântăresc cu balanţe farmaceutice manuale sau de receptură.

Exemplu 1:

Rp.: *Streptocidi subtilissimi 10,0*
Sterilisetur!
D. S. Extern, la prelucrarea plăgilor.

Pulbere simplă nedivizată, sterilă, pentru uz extern destinată prelucrării plăgilor, cu conținut de substanță puternic activă greu triturabilă. Se prepară astfel: 10,0 g de streptocidă se cântăresc şi se pulverizează la mojar cu etanol (5 picături etanol 96% la 1,0 g substanță) până la pulbere foarte fină, care se cerne prin sită şi se sterilizează în dulap cu aer încălzit la 180°C timp de 2 ore. Se eliberează în borcan steril, etichetat pentru uz extern, cu mențiunea: «Steril».

Prepararea pulberilor simple dozate. La prepararea pulberilor simple dozate, cantitatea totală de substanță medicamentoasă prescrisă se cântărește, apoi se divide în doze separate. Substanțele medicamentoase amorfe şi microcristaline uşor solubile în sucul gastrointestinal sau în apă se divid în doze separate fără a fi pulverizate. Substanțele macrocristaline sau greu solubile înainte de divizare se triturează în mojar de porțelan până la gradul de finețe indicat.

Exemplu 2:

Rp.: *Acidi aminocapronici 0,5*
Ut fiat pulvis
D.t.d. nr. 30
S. Intern, câte o pulbere de 3 ori în zi

Pulbere simplă dozată. Se cântăresc 15,0 g de acid aminocapronic, se trec la mojar şi se triturează până rezultă o pulbere fină. Se condiționează câte 0,5 g de pulbere în capsule operculate. Se etichetează pentru uz intern.

Prepararea pulberilor compuse dozate. Pulberile compuse conțin de obicei substanțe medicamentoase solide cu diverse proprietăți fizico-chimice, iar uneori includ şi tincturi, uleiuri volatile, extracte lichide etc. Diversitatea proprietăților fizico-chimice ale ingredientelor din pulberi impune aplicarea diverselor procedee

tehnologice, de aceea la selectarea procedeului optim de preparare a pulberilor compuse ne conducem de anumite indicații.

Prepararea pulberilor compuse începe cu alegerea mojarului. Masa totală a pulberii trebuie să fie aproximativ egală cu încărcătura optimă a mojarului și să nu depășească cota maximă. În calculul masei totale, cantitatea substanțelor medicamentoase cu masă specifică mică se dublează.

Mai întâi se triturează la mojar substanța inertă terapeutic, iar în lipsa acesteia — substanța care se pierde mai puțin în porii mojarului (vezi anexa 14). Pierderile substanței medicamentoase pulverizate în primul rând nu trebuie să depășească abaterile de la masă admise de Farmacopee. Substanțele medicamentoase greu triturabile (pentoxil, camfor, mentol streptocidă etc.) se pulverizează primele, folosind etanol (5—10 picături la 1 g de substanță).

Dacă ingredientele sunt prescrise în cantități ce diferă brusc, ele se amestecă în ordine crescândă. Substanțele medicamentoase prescrise în cantități foarte mici (toxice sau puternic active) se pulverizează la început, în mojarul cu suprafața acoperită prealabil cu substanță inertă. Pentru a obține o omogenitate mai bună a pulberii, raportul substanțelor la amestecare nu trebuie să depășească 1:5.

Substanța macrocristalină prescrisă în cantități mari se triturează la mojar prima, apoi se trece pe o capsulă de hârtie. Restul ingredientelor se pulverizează în ordinea indicată mai sus. Substanța de pe capsulă se adaugă la finele amestecării.

Ingredientele prescrise în cantități egale sau aproximativ egale se amestecă în funcție de proprietățile fizico-chimice. Substanțele macrocristaline se pulverizează în primul rând, iar cele cu masă specifică mică se adaugă la urmă, pentru a evita pierderile și iritarea căilor respiratorii. Dintre substanțele cu proprietăți fizico-chimice identice, se triturează mai întâi cea care se pierde mai puțin în porii mojarului.

Dacă substanțele toxice și puternic active sunt prescrise în cantități mai mici de 0,05 g pentru masa totală a pulberii, se folosesc pulberi titrate sau triturații. Ultimele se prepară prin diluarea substanțelor medicamentoase cu substanțe auxiliare (lactoză sau zahăr) în raportul 1:10 sau 1:100. Ca diluant se utilizează mai frecvent lactoza anhidră. Triturațiile se prepară în cantități mici, corespunzător consumului din farmacie. Se ambalează în borcane închise etanș, etichetate desluşit, cu echivalentul în substanță activă. Asemenea pulberi se păstrează în safeul *Venena* sau *Heroica,* alături de substanța activă.

Pulberile compuse cu conținut de substanțe colorante (albastru de metilen, riboflavină, lactat de etacridină etc.) se prepară la fel ca cele cu substanțe toxice sau puternic active: în mojar se introduce o cantitate mică de substanță incoloră, apoi se adaugă substanța colorantă, mai apoi restul substanței incolore; compoziția se amestecă până la omogenitate. Cea mai optimă variantă însă este de a avea pentru fiecare substanță colorantă ustensile aparte, care se păstrează împreună cu ele în dulap special. De reținut că pulberile cu substanțe colorante se prepară separat de restul formelor medicamentoase, iar încorporarea substanțelor lichide (tincturi, extracte fluide, uleiuri volatile etc.) în pulberile compuse nu trebuie să antreneze modificarea pulverulenței.

Anumite substanțe cristalizate pot pierde uşor apa de cristalizare (sulfatul de sodiu cristalizat cu 10 molecule de apă, sulfat de magneziu - cu 7 etc). Ele pierd uşor o parte de apă de cristalizare în contact cu aerul şi formează amestecuri umede. De obicei, în pulberile compuse, astfel de substanțe se asociază cu alte componente numai în stare uscată.

Exemplu 3:

Rp.: *Zinci sulfatis*
Cupri sulfatis ana 1,0
M.f.pulv.
D.t.d. nr. 20
S. Extern, pentru băițe.
Câte 2 pulberi de dizolvat în 2 litri de apă

Pulbere compuză dozată pentru uz extern. La mojar se triturează 20,0 g de sulfat de cupru, la care treptat se adaugă 20,0 g de sulfat de zinc şi se amestecă până se obţine un amestec omogen. Se divizează în 20 de pulberi a câte 2,0 g fiecare. Se etichetează pentru uz extern.

Exemplu 4:

Rp.: *Rutini 0,02*
Diphenhidramini 0,03
Acidi ascorbinici
Calcii gluconatis ana 0,3
Acidi acetilsalicylici 0,5
M.f.pulv.
D.t.d. nr. 10
S. Intern, câte o pulbere de 3 ori în zi.

Pulbere compusă dozată pentru uz intern cu conţinut de substanţe puternic active. La mojar se trec 5,0 g de acid acetilsalicilic şi se triturează. Se lasă o cantitate potrivită de pulbere la care se adaugă 0,3 g de difenhidramină şi 0,2 g de rutină şi se amestecă până la omogenitate. Apoi, se adaugă în câteva reprize 3,0 g de acid ascorbic şi 3,0 g de gluconat de calciu şi se amestecă, la care se adaugă restul de acid acetilsalicilic şi se continuă amestecarea până rezultă o pulbere cu aspect omogen. Se condiţionează în capsule operculate câte 1,15 g de pulbere. Se etichetează pentru uz intern.

1.3. Prepararea pulberilor condiţionate în capsule operculate

1.3.1.Clasificarea capsulelor

Se cunosc diferite tipuri de capsule operculate.

- În funcţie de mărime :

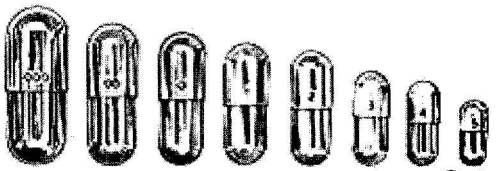
Capsulele operculate după mărime sunt notate convenţional cu numere între 000 – 5, numerele fiind invers proporţionale cu volumul (tabelul 1). Pereţii capsulelor operculate au o grosime de 0,1 – 1,0 mm (fig. 1)

Tabelul 1.

Caracteristicile capsulelor operculate

Capacitățile medii ale capsulelor operculate														
Numărul capsulei	Volumul, cm^3	Densitatea pulberii, g/cm^3												
		Cantitatea de pulbere pentru o capsulă, mg												
		0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
000	1,37	411	548	685	822	959	1096	1233	1370	1507	1644	1781	1918	2055
00	0,95	285	380	475	570	665	760	855	950	1045	1140	1235	1330	1425
0*	0,78	234	312	390	468	546	624	702	780	858	936	1014	1092	1170
0	0,68	204	272	340	408	476	544	612	680	748	816	884	952	1020
1*	0,54	162	216	270	324	378	432	486	540	594	648	702	756	810
1	0,50	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750
2	0,37	111	148	185	222	259	296	333	370	407	444	481	518	555
3	0,30	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450
4*	0,25	75	100	125	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375
4	0,21	63	84	105	126	147	168	189	210	231	252	273	294	315
5	0,13	39	52	65	78	91	104	117	130	143	156	169	182	195

*- capsule cu corp alungit



000 00 0 1 2 3 4

Fig. 1 Clasificarea capsulelor operculate după mărime

735031

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicală

Dimensiunile părţilor capsulei sunt prezentate în tabelele 2, 3 şi 4

Tabelul 2.

Capacitatea în cm³ a capsulelor gelatinoase operculate în funcţie de producător

Numărul capsulei	Capsugel (PARKE – DAVIS)	ELANCO (ELI LILLY)
000	1,37	1,42
00	0,95	0,92
0	0,68	0,67
1	0,50	0,48
2	0,37	0,37
3	0,30	0,27
4	0,20	0,20
5	0,13	0,13

Tabelul 3.

Dimensiunile capsulelor operculate în funcţie de mărime (SUNE – NEGRE J.M. - 1993)

Parametrii capsulelor	Mărimea capsulei							
	000	00	0	1	2	3	4	5
Lungimea corp (mm)	22,35	20,35	18,50	16,73	15,58	13,80	12,52	9,36
Lungime capac (mm)	14,36	13,10	10,80	9,66	9,00	8,12	7,25	5.58
Diametru corp (mm)	9,52	8,12	7,24	6,60	6,00	5,46	4,95	4,57
Diametru capac (mm)	9,90	8,50	7,62	6,90	6,30	5,71	5,20	4,82
Lungimea totală capsula închisă (mm)	28,00	23,50	21,20	19,20	18,00	16,00	14,00	10,30
Masa capsulei (mg)	169	129	106	79	65	53	43	27

Tabelul 4.

Dimensiunile pentru unele capsule operculate, produse de firma "Chemcaps Limited" (www.chemcaps.com)

Parametrii Capsulelor	Numărul 0		Numărul 1		Numărul 2	
	minim	maxim	minim	maxim	minim	maxim
Diametru capac (mm)	7,57	7,69	6,85	6,97	6,28	6,40
Diametru corp (mm)	7,26	7,38	6,56	6,68	6,01	6,13
Lungime capac (mm)	10,82	11,54	9,65	10,37	8,81	9,53
Lungime corp (mm)	18,36	19,08	16,36	17,08	14,98	15,70
Grosimea peretelui capacului (mm)	0,203	0,223	0,198	0,218	0,185	0,216
Grosimea peretelui corpului (mm)	0,193	0,213	0,189	0,209	0,180	0,211
Masa medie (mg)	97±6		78±5		63±3	

Pentru selectarea mărimii capsulei folosită la umplerea cu amestec de pulberi se poate de folosit şi unele relaţii practice:

$Q = \rho / v$, în care

Q – masa amestecului de pulberi necesară pentru umplere, mg;

ρ - densitatea amestecului de pulberi, g/cm^3;

v – volumul capsulei, cm^3.

Exemplu: Formularea pentru o capsulă, teoretic are o masă de 500 mg şi o densitate de 0,85 g/cm^3. De ce număr al capsulei avem nevoie pentru umplere :

Volumul ocupat de masa pulberii = 0,5 g : 0,85 g/cm^3 = 0,59 cm^3.

Volumul capsulei numărul 0 este de 0,68 cm^3, deci ne folosim de acest număr. Pentru a aduce volumul amestecului la volumul performant al capsulei avem nevoie de diluant. Volumul ne

ocupat este de 0,09 cm^3. Masa diluantului va fi de: 0,09 cm^3 x 0,85 g/cm^3 = 76,5 mg. Astfel, masa optimală pentru capsula număr 0 va fi de 76,5 mg.

În funcție de culoare:

Capsulele operculate se fabrică în 30 culori standard care se împart în următoarele grupe principale:

- *capsule transparente incolore;*
- *capsule transparente colorate;*
- *capsule opace;*
- *capsule bicolore, transparente şi opace.*

Apartenența capsulelor operculate la un grup sau altul depinde de *compoziția învelişului* (tabelul 5).

Tabelul 5.

Grupele principale de capsule operculate în funcție de colorare

Nr.d/r	Compoziția învelişului	Colorat transparent	Colorat opac	Alb opac	Incolor transparent
1	Gelatină (HPMC, MC sau asocieri)	+	+	+	+
2	Apă	+	+	+	+
3	Conservant	+	+	+	+
4	Colorant	+	+	-	-
5	Dioxid de titan	-	+	+	-

Ca rezultat al folosirii unor culori diferite pentru partea de sus sau de jos a capsulei, apar sute de combinații de culori suplimentare caracteristice. Pot fi livrate capsule, folosindu-se următoarele culori (tabelul 6).

În funcție de modul de formulare:

Se deosebesc:

- *capsule magistrale;*
- *capsule oficinale;*
- *capsule industriale.*

Pentru capsulele magistrale compoziția este formulată de către medic. Umplerea capsulelor are loc în farmacii cu dispozitive speciale. Farmacopeea Română ed.X oficializează 6 exemple de capsule operculate cu: ampicilină; ciclofosfamidă; iodură [^{131}I] de sodiu; oxacilină sodică; rifampicină; clorhidrat de tetraciclină. Compoziția capsulelor industriale este formulată de către producător şi se regăseşte în dosarul farmaceutic.

Tabelul 6.

Gama de culori folosită la fabricarea capsulelor operculate

1	Negru	12	Două culori diferite	23	Roz normal	34	Roşu cafeniu clar
2	Albastru normal	13	Verde normal	24	Roz opac	35	Culoarea pielii opac
3.	Albastru clar	14	Verde închis opac	25	Violet deschis opac	36	Cafeniu transparent
4	Albastru clar opac	15	Verde clar	26	Violet închis opac	37	Rozul pielii umane
5	Albastru email opac	16	Verde brun opac	27	Violet normal	39	Galben normal
6	Brun normal	17	Verde clar opac	28	Violet	40	Galben întunecat
7	Brun roşcat	18	Verde închis opac	29	Violet opac	41	Galben distins opac
8	Brun normal opac	19	Oranj normal	30	Roşu normal	42	Incolor transparent
9	Brun şocolat opac	20	Oranj clar	31	Roşu maroniu opac		
10	Gri bej opac întunecat	21	Oranj opac mijlociu	32	Roşu stacojiu opac		
11	Gri clar opac	22	Oranj suedez opac	33	Roşu închis opac		

1.3.2. Umplerea capsulelor

Pentru realizarea unei dozări corecte este important ca materialul care se introduce în capsule, să aibă o curgere corespunzătoare, care să asigure umplerea rapidă şi regulată. Mărimea particulelor (granulometria) se adaptează tipului de dispozitiv de umplere şi dimensiunilor capsulelor. Particulele trebuie să fie pe cât posibil de aceeaşi mărime.

Fluiditatea pulberilor poate fi ameliorată prin adăugare de talc, stearat de magneziu sau aerosil sau prin prealabilă granulare (în special în cazul umplerii în industrie).

În general, desfacerea capsulelor în sucurile digestive se face rapid, dar uneori pulberea din interior are tendinţa de a se întări şi în asemenea cazuri se pot adăuga adjuvanţi care să favorizeze dispersarea.

În farmacii şi laboratoare umplerea capsulelor se face manual cu ajutorul unor dispozitive speciale (set de plăci) sau maşini semiautomate.

În cazul umplerii prin turnare şi nivelare, aşa cum se procedează de obicei în farmacii este necesar să se cunoască densitatea aparentă a materialului, pentru a alege capsule de talia corespunzătoare, iar volumul de pulbere dintr-o capsulă plină să conţină doza exactă de medicament. Uneori se adaugă un diluant (cel mai frecvent lactoza), pentru a se realiza umplerea completă şi respectiv dozarea corectă. Există grafice de umplere, care arată după volumul de pulbere de repartizat şi după numărul de capsule de umplut mărimea acestora (numărul) şi cantitatea de diluant ce trebuie adăugat pentru umplerea completă a capsulelor.

În farmacie, pentru umplerea capsulelor operculate se foloseşte un dispozitiv denumit "gelulier". Etapele procesului de umplere sunt prezentate în figura 2.

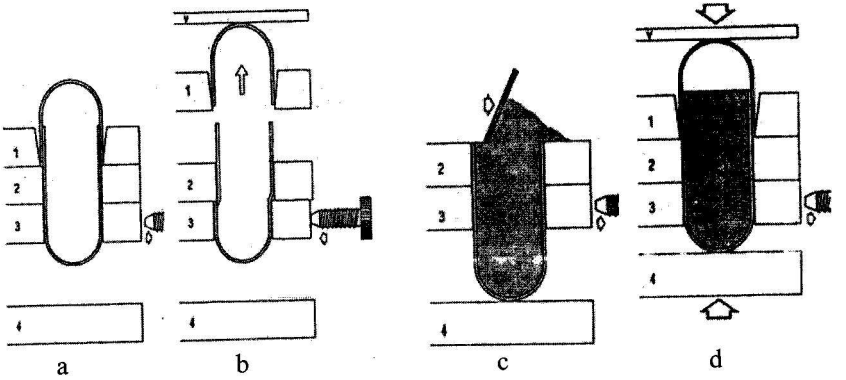


Fig. 2. Etapele umplerii capsulelor operculate la "geluliere": a – introducerea capsulelor închise în alveole; b – blocarea corpului şi deschiderea capsulei (ridicarea capacului); c – umplerea corpului capsulei prin nivelare; d – închiderea capsulei; 1 – platou superior; 2 – platou mediu; 3 – platou inferior; 4 – suport; 5 – placă mobilă; 6 – şurub de deplasare a platoului.

Umplerea manuală.

În fig. 3 este prezentat setul de dispositive şi accesorii "Feton" pentru condiţionarea pulberilor în capsule, iar în fig. 4 este schematizat procedeul de lucru la acest aparat manual (susrsa de informare, prospectul firmei "Feton International", Belgia). Se pot efectua operaţiile de *deschidere, umplere, închidere, eventual de acoperire şi ambalare* în blister a capsulelor operculate. Aceste operaţii se pot face concomitent pentru 60, 100 sau 120 capsule.

Gelulierul constă dintr-o placă fixă de formă pătrată (suportul) şi un set de plăci mobile (platouri) , de asemenea pătrate şi de aceleaşi dimensiuni cu suportul, care se pot schimba una cu alta, având fiecare un număr de orificii (60,100 sau 120) cu diametrul corespunzător mărimii capsulelor.

În funcţie de mărimea (talia) capsulelor se alege placa mobilă respectivă şi se aşează deasupra plăcii fixe. Placa cu orificii se poate deplasa în plan vertical şi se poate roti în jurul suportului fie prin rotaţie în jurul unui ax, fie printr-un sistem de poliţe, care permit mişcarea pe verticală şi totodată o deplasare pe orizontală, de o anumită amplitudine.

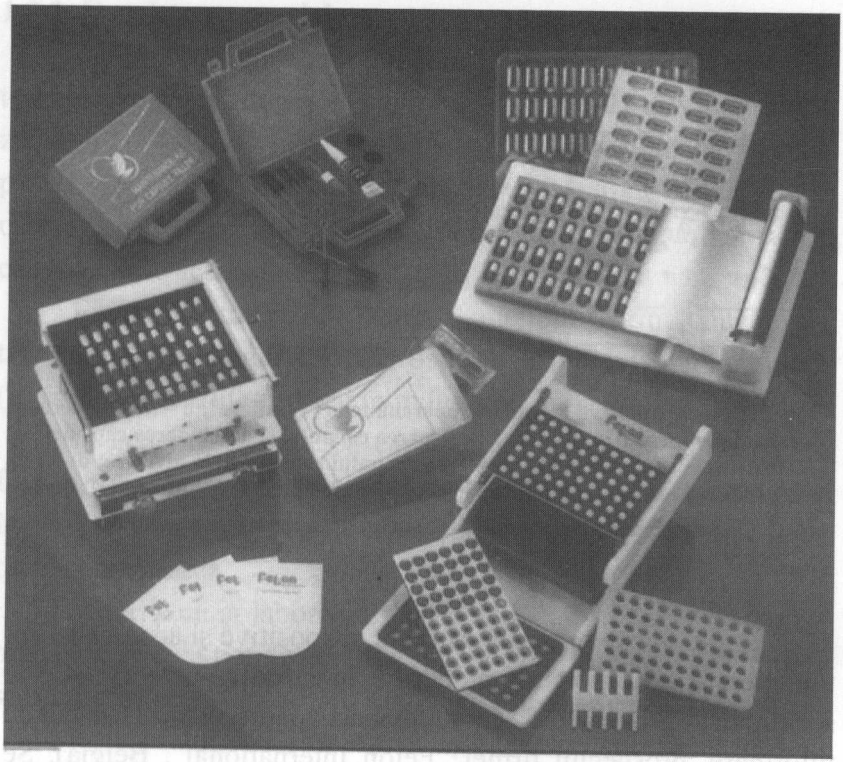


Fig. 3. Set de dispozitive şi accesorii "Feton" pentru umplerea, acoperirea şi ambalarea în blistere a capsulelor operculate (sursa de informare: prospectul firmei "Feton International", Belgia)

La început, placa mobilă perforată se găseşte la nivelul cel mai înalt faţă de suport şi este aşezată exact deasupra (se suprapune perfect) acestuia. La prima etapă capsulele închise se toarnă pe placa superioară şi se efectuează încărcarea şi orientarea capsulelor (1,2) apoi deschiderea şi înlăturarea capacelor (3,4). Se introduc corpurile capsulelor în alveole, în care ele intră complet (dacă se alege placa adecvată), aflându-se cu deschiderea la nivelul suprafeţei plăcii mobile (nu trebuie să depăşească suprafaţa plăcii). Cantitatea de pulbere ce trebuie introdusă se aşează deasupra şi se aduce cu o spatulă în orificii prin nivelare (5).

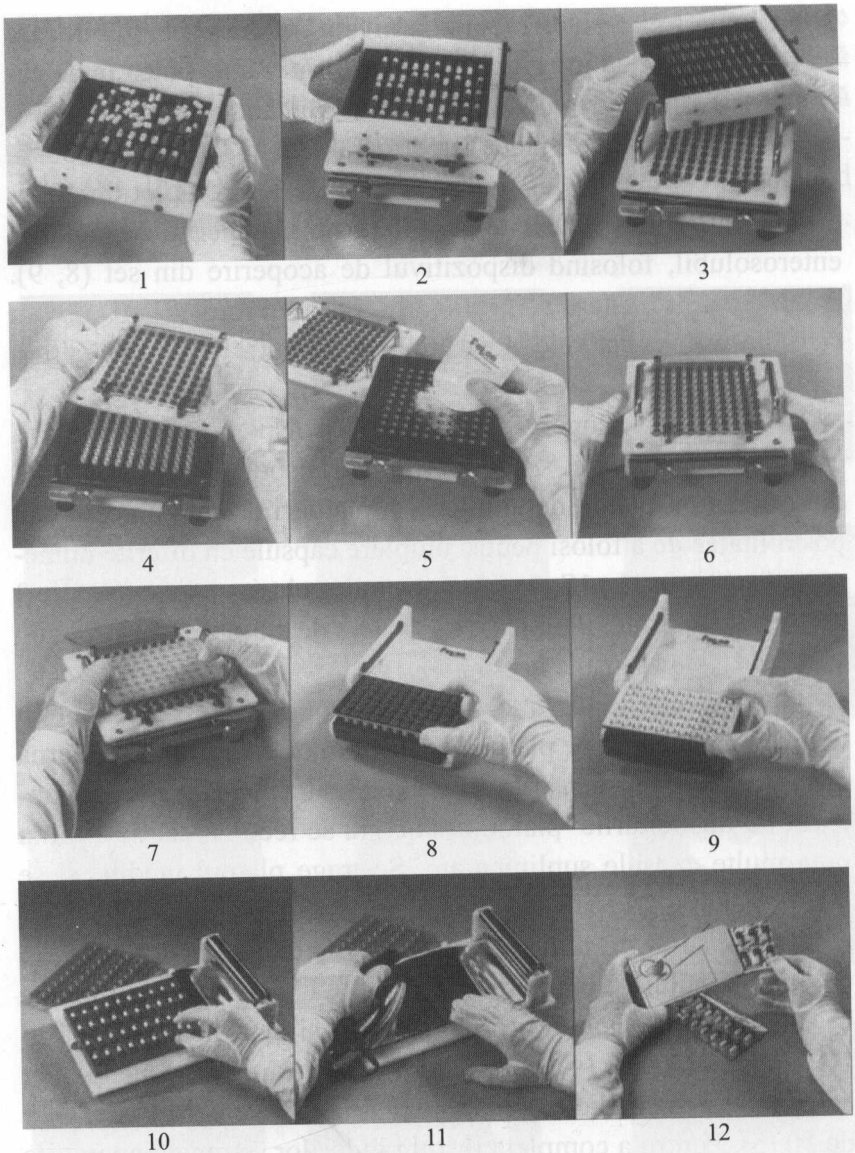


Fig. 4. Etapele procesului de lucru cu gelulierul „Feton" (sursa de informare: prospectul firmei "Feton International", Belgia)

După umplere completă (în prealabil se ştie cu exactitate cât material este necesar pentru umplerea capsulelor) se coboară

prin uşoară rotire placa mobilă la nivelul inferior, poziţie în care capsulele se ridică în orificii suficient pentru a se putea pune capacele (6), operaţie realizată de obicei tot manual.

După închidere, placa superioară se mai roteşte şi coboară la nivelul cel mai de jos, la care capsulele ies complet din orificii (7). În caz de necesitate capsulele sunt acoperite cu material enterosolubil, folosind dispozitivul de acoperire din set (8, 9). Ambalarea în blistere se face cu dispozitivul din set (10, 11). În cele din urmă blisterele sunt ambalate în cutii pliante de carton inscripţionate (12).

Firma "Capsugel" prezintă un nou dispozitiv de umplere a capsulelor operculate "ProFill" (fig. 5). Dispozitivul este alcătuit din orientator, platou de umplere, şi platouri de schimb care dau posibilitatea de a folosi pentru umplere capsule cu diferite numere: 000; 000; 0; 1L; 1S; 2 şi 3. Folosind acelaşi set se pot umple 3 numere de capsule. Platourile 1L permit de a umple şi capsule 00 şi 0, iar 1S – şi capsule 2 şi 3.

Operaţiile de lucru la aparatul "ProFill" sunt prezentate în figura 5. La început pe platoul superior al orientatorului se toarnă 50+ capsule închise şi prin mişcări vibratorii capsulele se aranjează în adânciturile platoului (1). Nu se recomandă de a turna prea multe capsule suplimentare. Se trage platoul mediu şi se înlătură excesul de capsule (2). În continuare se deschide platoul de blocare a dozatorului, se plasează orientatorul şi se fixează în poziţia platoului de umplere marcată cu "I" (3). Apoi se împinge în stânga partea mobilă a orientatorului şi capsulele alunecă în platoul de umplere (4). Se înlătură orientatorul. Capsulele sunt aranjate în fiecare al doilea rând al platoului de umplere în număr de 50 (5). Pentru a completa restul rândurilor se repetă operaţiile 1 – 4, doar cu excepţia că la etapa 3 orientatorul se fixează în poziţia "II" marcată pe platoul de umplere (6). La următoarea etapă se închide platoul de blocare şi se fixează cu clama de siguranţă, apoi se strânge pârghia şi corpurile capsulelor se fixează în plato-

ul de umplere (7). Pentru separarea părților capsulelor cu degetele mari se apasă pe mânerele dispozitivului şi cu degetele se ridică platoul cu capace. După separare se eliberează clama de siguranță pentru a lăsa să cadă liber platoul de umplere cu corpurile capsulelor (8). În platou se plasează rezervorul pentru pulberi, folosind pinii de amplasare şi se toarnă pulberea, în prealabil cântărită (9).

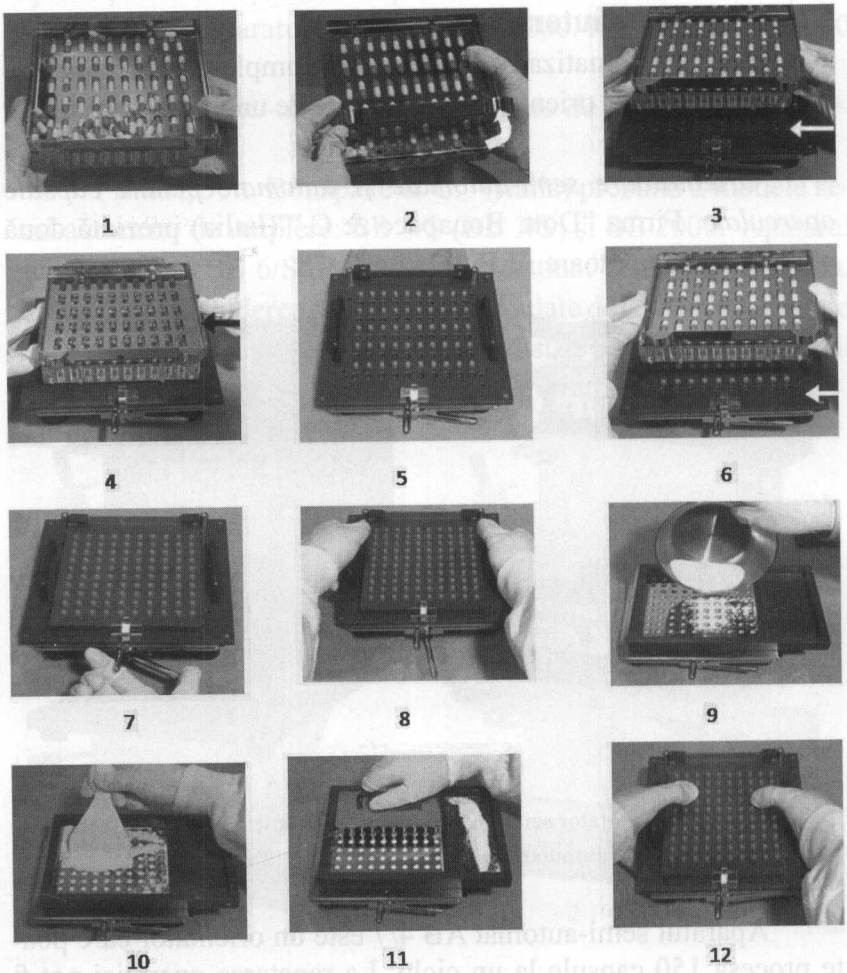


Fig. 5. Etapele procesului de umplere a capsulelor operculate la gelulierul "ProFill" (sursa de informare www.capsugel.com)

Cu ajutorul spatulei se nivelează pulberea de asupra corpurilor pentru o umplere uniformă. Surplusul de pulbere se trece în rezervor (10). Pentru compactarea pulberii în capsule se foloseşte placa cu 50 pini. Rezervorul cu pulbere se scoate din platou (11). În final, platoul cu capace se aduce de asupra corpurilor capsulelor umplute, se strâng şi se închid (12).

Umplerea semi-automată şi automată

Pentru automatizarea proceselor de umplere a capsulelor se folosesc o serie de orientatoare şi aparate de umplere a capsulelor operculate.

Orientatoare semi-automate şi automate pentru capsule operculate. Firma "Dott. Bonapace & C." (Italia) prezintă două modele de orientatoare.: AB 4/7 şi AB 1/S.

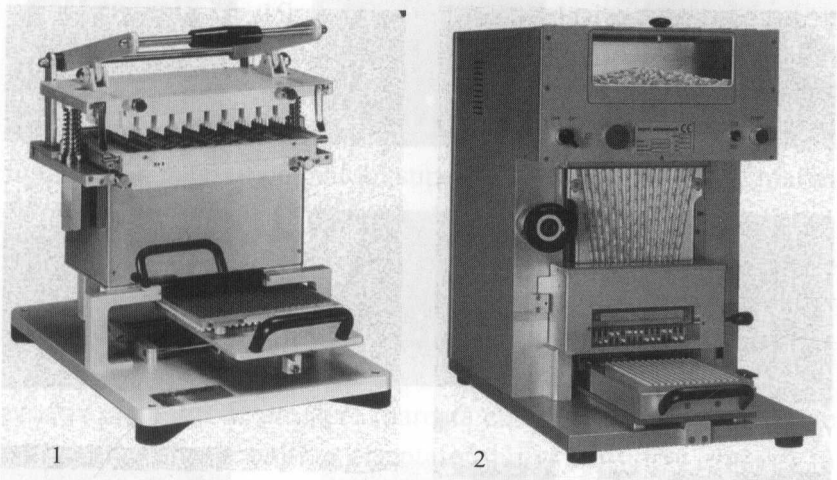


Fig. 6. Orientator semi-automat pentru capsule AB 4/7 (1); rientator automat pentru capsule AB 1/S (2).

Aparatul semi-automat AB 4/7 este un orientator care poate procesa 150 capsule la un ciclu. La repetarea operaţiei pot fi procesate 300 capsule. În versiunea cu 150 de capsule poate fi cuplat cu aparatul semi-automat de umplere a capsulelor BB 3/S, iar

versiunea – 300 capsule pe platou, poate fi cuplat cu aparatul de umplere semi-automat BB 6/S sau BB 2000. Randamentul: 4000 capsule/oră - varianta 150 capsule şi 8000 capsule/oră – varianta cu 300 capsule.

Modelul AB 1/S este un aparat automatizat de orientare şi inserare a capsulelor operculate în platou cu 300 de alveole. Acest aparat poate fi cuplat cu dispozitivul semi-automat de umplere BB 6/S sau cu aparatul pneumatic BB 2000. Randamentul 14 000 capsule/oră.

Aparate semi-automate şi automate de umplere a capsulelor operculate.

Firma „Dott. Bonapace & C." (Italia) prezintă 2 modele semi-automate de umplere: BB 6/S (BB 3/S) şi BB 2000. Aparatul semi-automat BB 6/S (BB 3/S) este destinat pentru deschiderea, umplerea şi închiderea capsulelor operculate dotat cu platou având 300 de alveole. Dispozitivul asigură o distribuire exactă a pulberii în capsule. Maşina este echipată cu un vibrator electronic.

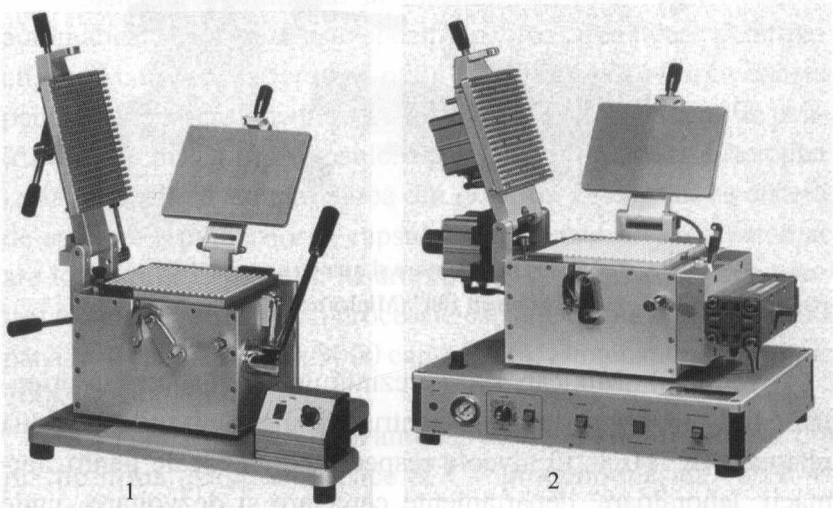


Fig. 7. Aparate semiautomate de umplere a capsulelor operculate: model BB 6/S (BB 3/S) (1) şi model BB 2000 (2).

Modelul BB 3/S este o versiune pentru procesarea concomitentă a 150 capsule. Randamentul este corespunzător: 8000 capsule/oră şi 4000 capsule/oră.

Aparatul BB 2000 este o maşină automatizată în care toate funcţiile manuale sunt înlocuite cu mişcări pneumatice. Toate operaţiile sunt efectuate constant şi controlate de un microprocesor. Randamentul: 14 000 capsule/oră la o placă cu 300 alveole.

Aceeaşi firmă „Dott. Bonapace & C." (Italia) propune o îmbinare de orientator şi dispozitiv de umplere: maşina "Minicap 100" (Minicap 50) (fig. 8) cât şi o maşină de umplere complet automatizată "IN-CAP" (fig.9).

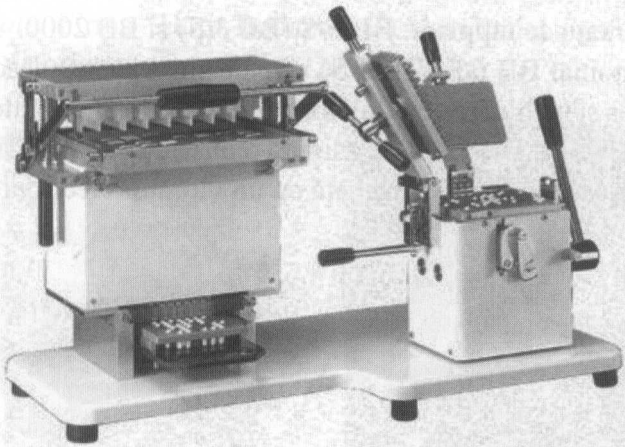


Fig. 8 Maşina de orientare şi umplere a capsulelor „Minicap 100" (Minicap 50).

Modelul „Minicap 100" prezintă un set alcătuit din orientator şi dispozitiv de umplere pentru capsule. Sunt utilizate două platouri: cu 100 şi 50 alveole respectiv. Sunt ideale pentru farmacii, laboratoare, departamente cercetare şi dezvoltare unde se produce în serii mici. Randamentul: 2500 capsule/oră şi 1250 capsule/oră, respectiv.

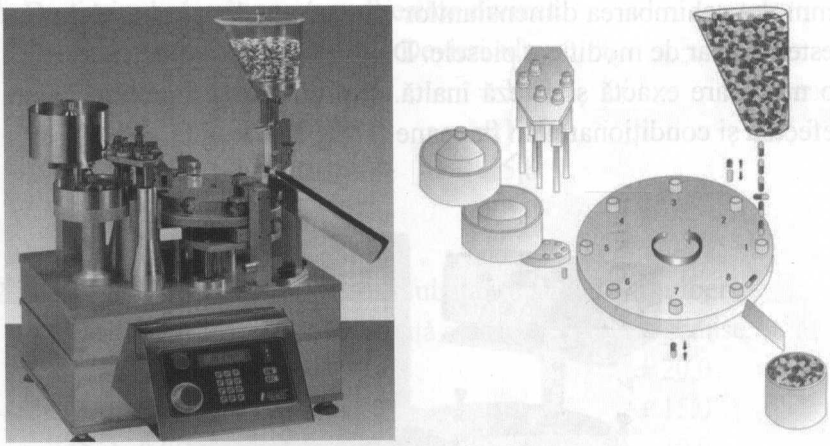


Fig. 9. Maşina de umplut capsule "IN-CAP" (1); ciclul de umplere a capsulelor (2): 1 – alimentarea cu capsule şi orientarea lor; 2 – deschiderea capsulei; 3 – verificarea capsulei deschise; 4 – secţia liberă; 5 – umplerea capsulei (pîlnia cu pulbere, dispozitivul de dozare); 6 – secţia liberă pentru schimbarea mărimii capsulei; 7 – închiderea capsulei; 8 – evacuarea capsulei.

Sistemul operaţional al maşinii "IN-CAP" este complet automatizat. Design-ul este specific pentru laboratoare şi farmacii, fiind compact şi ocupând puţin loc. Efectuează dozări exacte pentru toate tipurile de pulberi. Uşor se pot schimba seturile pentru diferite mărimi de capsule. Spaţiul de umplere este complet izolat şi exclude contaminarea din exterior. Este dotat cu sistem de aspirare a pulberilor şi capsulelor defectate. În mod automat are loc curăţarea maşinii. Microprocesorul maşinii ţine sub control toate operaţiile. Pot fi procesate capsule cu numerele de la 00 până la 4. Randamentul: 3000 capsule/oră. Dimensiunile maşinii: 700x580x880 mm.

Pentru numărarea şi ambalarea capsulelor în flacoane din plastic firma „Dott. Bonapace & C." propune maşina "CTE-4" (fig. 10).

Aparatul este multifuncţional şi este destinat pentru toate tipurile de comprimate şi capsule, etc. cu o grosime de până la 15

mm. La schimbarea dimensiunilor comprimatelor şi capsulelor nu este necesar de modificat piesele. Dispozitivul foto-electric asigură o numărare exactă şi viteză înaltă. Doi cilindri pneumatici poate efectua şi condiţionarea în flacoane (Diug E., Diug O., 2009).

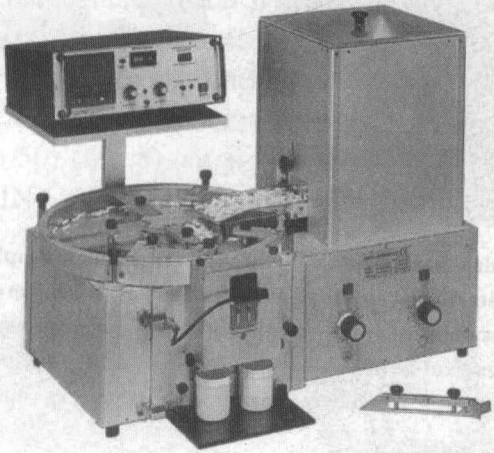


Fig. 10. Maşina de numărat şi ambalat comprimate şi capsule "CTE-4".

1.4. Controlul calităţii pulberilor. Ca forme farmaceutice, pulberile trebuie verificate mai ales în ceea ce priveşte omogenitatea. Pentru a o determina, pulberile compuse se examinează în strat subţire cu lupa (4,5x): ele se consideră calitative numai atunci cînd nu se diferenţiază particule ale vreunei substanţe insuficient dispersate în compoziţie.

Sunt prevăzute anumite variaţii de la masă a pulberilor divizate, comparativ cu cantităţile prescrise, cuprinse între limitele 3—15%, dependent de cantitatea fiecărei doze. Pentru a verifica acest parametru, se controlează 5—10% din numărul de doze prescrise, dar nu mai puţin de trei la număr. Se prevăd devieri admise în masa unor pulberi cu substanţe medicamentoase active. (ord. MS RM Nr. 10 din 06.01.2006).

1. Devieri admise în masa pulberilor divizate

Masa declarată, g	Devieri admise, %
Până la 0,1 inclusiv	± 15,0
De la 0,1 la 0,30 inclusiv	± 10,0
De la 0,3 la 1,00 inclusiv	± 5,0
Peste 1,00	± 3,0

2. Devieri admise în masa unor substanțe active în pulberi:

Conținutul declarat în substanță activă, g	Devieri admise, %
Până la 0,02 inclusiv	± 20,0
De la 0,02 la 0,05 inclusiv	± 15,0
De la 0,05 la 0,2 inclusiv	± 10,0
De la 0,2 la 0,5 inclusiv	± 7,0
De la 0,5 la 1,0 inclusiv	± 5,0
Peste 1,0	± 3,0

Se supun de asemenea controlului ambalajul, etichetarea, culoarea, gustul, numărul de doze, compatibilitatea substanțelor, se verifică dozele maxime. Se examinează la fel documentele respective — rețeta, documentul de verificare în scris.

Capitolul II

FORME FARMACEUITICE LICHIDE

2.1. Definiție. Clasificare

Forme farmaceutice lichide sunt numite sistemele libere multilateral disperse, constituite dintr-un mediu de dispersie lichid în care sunt dispersate omogen substanțe active (ele pot: fi solide, lichide, gazoase).

Formele lichide se clasifică după mai multe criterii:

- în funcție de destinație;
- dependent de natura solventului;
- conform originii substanței dizolvate;
- după compoziție;
- dispersiologic.

Conform destinației deosebim forme lichide pentru uz:

- intern;
- extern;
- parenteral (sunt examinate separat).

Formele lichide pentru uz intern dozate cu lingura se numesc deobicei mixturi.

Cele pentru uz extern se clasifică conform modului de administrare în:

- loțiuni,
- gargarisme,
- comprese umede,
- băi medicamentoase,
- clisme etc.

Preparatele farmaceutice lichide dozate cu picătura se numesc picături (pot fi: oftalmice, nazale, pentru uz intern, auriculare, dentare).

Dependent de natura solventului, deosebim forme lichide:

- apoase;
- neapoase (alcoolice, uleioase, glicerolice)

In funcție de natura substanței dizolvate, avem trei tipuri de soluții:

- gaze în lichide;
- lichide în lichide;
- solide în lichide.

Solubilitatea gazelor în lichide variază în dependență de natura lichidului şi este micşorată de temperatură, dar favorizată de presiune. Mai frecvent, în practica farmaceutică se folosesc soluții apoase de amoniac, acid clorhidric, dioxid de carbon.

Soluțiile de lichide în lichide formează amestecuri binare, miscibilitatea cărora depinde de temperatură. Soluțiile de solide în lichide sunt cele mai răspândite în practica farmaceutică; ele posedă o anumită solubilitate în lichide, care depinde de structura solidului şi lichidului.

Conform componenței şi operațiilor tehnologice de preparare, formele medicamentoase lichide se mai divid în:

- simple;
- compuse.

In funcție de gradul de dispersie a solvatului (fazei dispersate) şi caracterul de legătură a acestuia cu solventul (mediul de dispersie), formele lichide pot prezenta:

- soluţii (micromoleculare, macromoleculare, coloidale);
- suspensii;
- emulsii (de tipul U/A, A/U sau multiple);
- sisteme combinate.

Soluţiile micromoleculare (adevărate) cuprind două categorii de sisteme disperse: molecular disperse (soluţiile de neelectroliţi) — cu mărimea particulelor mai mici de 1 nm; iondisperse (soluţii de electroliţi)—cu mărimea particulelor de 0,1 nm. Aceste soluţii sunt omogene, au o disponibilitate biofarmaceutică maximă, difuzează bine, iar componentele lor nu se separă prin filtrare.

Soluţiile macromoleculare prezintă sisteme molecular disperse formate din macromolecule difile, în componenţa cărora predomină grupuri cu caracter polar. Sunt asemănătoare cu soluţiile adevărate prin omogenitate, componentele lor nu se separă prin filtrare. Se caracterizează de asemenea prin proprietăţi care le apropie de cele coloidale (viteză mică de difuzie, formarea de complecşi moleculari, incapacitatea de dializă etc).

Soluţiile coloidale (micelare) sunt sisteme disperse, cu mărimea particulelor de la 1 până la 100 nm. Spre deosebire de soluţiile adevărate, ele prezintă sisteme eterogene din două faze. Se caracterizează prin următoarele proprietăţi specifice: trec prin cele mai fine filtre, însă sunt reţinute de ultrafiltre; nu dializează şi nu difuzează.

Suspensiile prezintă sisteme eterogene din două faze distincte: solidă şi lichidă. Mărimea particulelor poate devia de la 10 până la 1000 nm. Caracteristicile specifice: particulele sedimentează, nu dializează şi nu difuzează.

Emulsiile sunt sisteme eterogene din două faze lichide nemiscibile şi reciproc insolubile sau foarte puţin solubile. Mărimea particulelor (picăturilor) fazei disperse poate fi de la 100 până la 50 000 nm.

Sistemele disperse combinate prezintă soluţii extractive

apoase din produse vegetale — infuzii, decocturi, mucilagii. Substanțele extractive pot forma în sistemul dispers soluții adevărate, coloidale sau, pot avea formă de suspensii fine, emulsii.

2.2. Recomandări generale

1. Dacă pentru soluție nu este specificat solventul, atunci se prepară soluția apoasă. Sub denumirea de "apă", cu excepția cazului în care există indiciul specific, se înțelege apă purificată, sub denumirea de "alcool" – alcool etilic, sub denumirea de "eter" – eter medicinal. În cazul, în care concentrația soluției apoase este indicată în procente, trebuie să se aplice procente de masă-volum (m/v). Atunci când se prescrie alcoolul etilic sub diferite concentrații trebuie să se înțeleagă procentul volum-volum (v/v).

2. La specificarea concentrației soluțiilor în raport de 1:10, 1:20 etc. trebuie să se subânțeleagă partea de masă de substanță medicamentoasă ce se conține în volumul prescris de soluție, adică la prepararea soluțiilor în raport de 1:10 trebuie de luat 1 g de substanță și solventul până se obțin 10 ml de soluție, la prepararea soluției de 1:20 trebuie să se ia 1 g de substanță și solventul până se obțin 20 ml de soluție etc.

3. Formele medicamentoase lichide pentru uz intern și extern se prepară în farmacii prin metoda masă-volum. Soluțiile, prescrise prin diferite metode (soluție de bromură de sodiu 2% 200 ml; soluție de bromură de sodiu din 4,0 g – 200 ml; bromură de sodiu 4,0 g și apă purificată 200 ml; bromură de sodiu 4,0 g și apă purificată până la 200 ml), la prepararea prin metoda masă-volum vor avea concentrații identice.

4. Lichidele vâscoase (benzilbenzoat, glicerol, ulei de vazelină, gudron de mesteacăn, uleuri minerale și vegetale, macrogol 400, siliconi etc.), lichidele volatile (dimexid, uleil de terebentină, salicilat de metil, cloroform, eter, uleuri volatile etc.), perhidrolul și alte lichide cu masă specifică mare se eliberează la masă, nemijlocit în flaconul de livrare. Dacă este necesar de a determina

volumul acestor lichide, se ia în consideraţie densitatea lor (Anexa Nr.9).

5. Dacă cantităţile mici ale formei farmaceutice lichide sunt indicate în picături standard, pentru măsurarea lor se recomandă întrebuinţarea picătorului empiric (pipetă oculară, calibrată după lichidul respectiv). Pe eticheta flaconului cu picătorul fixat trebuie să se indice: numărul de picături în 1 ml sau 1,0 g de substanţă şi corespunderea picăturilor picătorului empiric cu picăturile standard.

6. Dacă substanţa, prescrisă în reţete, este indicată în farmacopee în formă cristalină sau disicat (ex.: sulfat de magneziu, sulfat de sodiu, glucoză etc.), pentru prepararea formelor farmaceutice lichide se foloseşte substanţa cristalină.

7. Soluţiile concentrate, picăturile oftalmice, formele lichide pentru comprese, soluţiile de lactat de calciu 3%, 5% pentru nou-născuţi se prepară, ţinând cont de apa de cristalizare în preparat.

8. Metoda masă-volum de preparare a formelor medicamentoase lichide în farmacii include aplicarea unor garnituri speciale de dispozitive de măsurat (pipete, biurete, baloane gradate).

9. Obţinerea, transportarea şi păstrarea apei purificate, folosită pentru prepararea formelor farmaceutice lichide se efectuează în conformitate cu "Instrucţia despre regimul sanitar în întreprinderile şi instituţiile farmaceutice", aprobată prin Ord. MS RM nr.344 din 19.07.1995.

10. Soluţiile concentrate, produsele semifinite, formele farmaceutice cu antibiotice, soluţiile oftalmice, formele farmaceutice lichide pentru nou-nascuţi (indiferent de modul de administrare), se prepară în condiţii aseptice.

11. Formele lichide, produse de fabrici de medicamente (ex.: menovasin, soluţie alcoolică de iod, soluţie alcoolică de acid salicilic, soluţie alcoolică de furacilină etc.), pot fi preparate în farmacii în conformitate cu documentele tehnice de normare

(Anexa Nr.6, Nr.7) – şi, la necesitate cu folosirea în calcule a coeficientului de mărire a volumului.

2.3. Reguli de praparare a formelor farmaceutice lichide folosind metoda masă-volum

1. Ordinea de dizolvare (amestecare) a substanţelor medicamentoase.

La prepararea formelor farmaceutice lichide, cu scopul de prevenire sau încetinire a proceselor de interacţiune dintre substanţele medicamentoase, care sunt posibile în soluţii concentrate, în cantitatea de apă calculată se dizolvă substanţele uscate, se strecoară în flaconul de livrare, se adaugă soluţiile concentrate din stoc şi apoi preparatele lichide (anexa 1.2). În primul rând se adaugă substanţele medicamentoase din lista A, apoi din lista B şi urmează cele anodine.

Preparatele medicamentoase lichide: tincturile, extractele lichide, soluţiile alcoolice şi apoase, apele aromatice, siropurile, preparatele maximal purificate se eliberează la volum şi se adaugă la soluţia apoasă în ultimul rând, respectând următoarea consecutivitate:

- Lichidele apoase nemirositoare şi nevolatile;
- Lichidele alcoolice în ordinea creşterii concentraţiei alcoolului;
- Lichidele mirositoare şi volatile.

2. Volumul total al formelor medicamentoase lichide se determină prin sumarea volumelor componentelor lichide.

După preparare volumul total al soluţiei nu trebuie să depăşească normele de devieri ale volumelor stabilite.

Exemplu: 1 Rp.:*Sol. Glucosi 10% - 200 ml*
Sol. Citrali spirituosae 1% - 2 ml
Magnesii sulfatis 4,0
Natrii bromidi 2,0
M.D.S. Intern, câte o lingură de masă de 3 ori în zi

Volumul total al mixturii constituie 202 ml. Mixtura se prepară din soluţii concentrate de sulfat de magneziu, bromură de sodiu şi glucoză. În flaconul pentru livrare se măsoară 130 ml de apă purificată, 40 ml soluţie de glucoză 50% (1:2), 20 ml soluţie de sulfat de magneziu 20% (1:5) şi 10 ml soluţie de bromură de sodiu 20% (1:5). În ultimul rând se adaugă 2 ml soluţie alcoolică de citral 1%.

Exemplu 2: *Rp.: Codeini 0,12*
Natrii bromidi
Natiii hydrocarbonatis ana 4,0
T-rae Belladonnae 5 ml
T-rae Valerianae 20 ml
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. Intern

Volumul total al mixturii se determină prin sumarea volumului de apă şi a tincturilor şi constituie 225 ml. Mixtura se prepară folosind soluţiile concentrate de bromură de sodiu şi hidrocarbonat de sodiu. Într-un balon se măsoară 100 ml apă (200-(20+80)=100), în care se dizolvă 0,12 g codeină şi se filtrează în flaconul de livrare. La soluţia obţinută se adaugă 20 ml soluţie de bromură de sodiu 20% (1:5), 80 ml soluţie de hidrocarbonat de sodiu 5% (1:20), 5 ml de tinctură de beladonă şi 20 ml de tinctură de odolean.

Exemplu 3: Rp.: *Natrii bromidi 6,0*
Adonizidi 5 ml
Aquae purificatae ad 200 ml
M.D.S. Intern

În reţetă se indică „până la un anumit volum" (ad). În cazul acesta volumul substanţelor lichide prescrise se includ în volumul soluţiei apoase. Volumul formei medicamentoase va constitui 200 ml. Într-un flacon de livrare se măsoară 165 ml de apă purificată, 30 ml soluţie de bromură de sodiu 20% (1:5) şi 5 ml de adonisid.

3. Substanţele sub formă de pulbere, care se conţin în forma farmaceutică în cantitate sumară până la 3% şi la care lipsesc soluţiile concentrate, se dizolvă în volumul prescris al apei sau a altor lichide.

Exemplu 4: Rp.: *Metamizoli natrii 3,0*
Natrii bromidi 4,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. Intern

Volumul mixturii constituie 200 ml. Mixtura se prepară, folosind soluţie concentrată de bromură de sodiu. Într – un balon se măsoară 180 ml apă, în care se dizolvă 3,0 g de metamizol sodic, soluţia rezultată se strecoară în flaconul de livrare, apoi se adaugă 20 ml de soluţie de bromură de sodiu 20% (1:5). La dizolvarea a 3,0 g de metamizol sodic volumul total al mixturii se măreşte în limitele de abatere admise (±2 ml). La determinarea volumului total al mixturii nu se ţine cont de această mărire.

4. La prepararea formelor farmaceutice lichide cu conţinut de substanţe medicamentoase sub formă de pulbere de până la şi mai mult de 3% se folosesc soluţiile lor concentrate.

În lipsa soluţiilor concentrate ale substanţelor prescrise, forma farmaceutică se prepară în cilindru gradat sau se determină volumul de apă necesar pentru dizolvare prin calcule, cu aplicarea coeficientului de mărire a volumului (Anexa 4).

Exemplu 5: Rp.: *Sol. Calcii chloridi 5% - 200 ml*
Glucosi 60,0
Natrii bromidi 3,0
M.D.S. Intern

Volumul total al mixturii constituie 200 ml. Poate fi preparată din soluţii concentrate. În flaconul pentru eliberare se măsoară 45 ml de apă, 20 ml de soluţie de clorură de calciu 50% (1:2), 120 ml de soluţie de glucoză 50% (1:2) şi 15 ml de soluţie de bromură de sodiu 20% (1:5).

În lipsa soluţiei concentrate de glucoză în farmacie, mixtura se prepară în cilindru gradat. Se măsoară 120 ml de apă fierbinte, în care se dizolvă 66,0 g de glucoză (cu conţinutul de 10% apă de

cristalizare), după răcire soluția se aduce cu apă în cilindru până la cota de 165 ml, se strecoară în flaconul de eliberare, se adaugă 20 ml de soluție de clorură de calciu 50% (1:2) şi 15 ml de soluție de bromură de sodiu 20% (1:5).

Volumul de solvent necesar pentru prepararea mixturii poate fi calculat, folosind coeficientul de mărire a volumului pentru glucoză. Se calculează cantitatea de apă, reieşind din coeficientul de creştere a volumului la dizolvarea a 66,0 g glucoză (cu conținutul a 10% apă de cristalizare). La dizolvare, 66,0 g de glucoză va ocupa volumul de 45 ml (0,69×66,0). Cantitatea de apă necesară pentru prepararea a 200 ml de mixtură va fi: 200 ml – (20 ml + 15 ml + 45 ml) = 120 ml.

Notă. Ținând cont de proprietățile fizico – chimice ale clorurii de calciu (foarte hidroscopic, se difuză la aer) pentru prepararea formelor farmaceutice lichide se folosesc soluțiile lui concentrate de 20% sau de 50%, preparate în stoc.

Exemplu 6: Rp.: *Sol. Natrii thiosulfatis 60% 100,0*
(soluția Demianovici N1)
D.S. Extern

Modul de prescriere al acestei forme îi aparține autorului şi soluția se prepară la masă (60 g + 40 g = 100g), dar volumul soluției concentrate va fi de 70,6 ml.

Pentru prepararea a 100 ml de soluție trebuie să se ia 85,0 g tiosulfat de sodiu:

60,0 – 70,6 ml

X g – 100 ml; (60×100)/70,6=84,995=85 g

La prepararea acestei soluții se foloseşte cilindrul gradat, într – o parte de apă se dizolvă 85 g de tiosulfat de sodiu şi apoi se adaugă apă purificată până la 100 ml. În lipsa veselei gradate, volumul de apă se calculează folosind coeficientul de mărire pentru tiosulfatul de sodiu: 0,51 g/ml ×85 g = 43,4 ml.

100 ml – 43 ml = 57 ml.

În 57 ml de apă se dizolvă 85,0 g de tiosulfat de sodiu, soluția rezultată se strecoară în flaconul de eliberare.

Nu se acceptă prepararea soluției în concentrație masă – volum (60,0 g de tiosulfat de sodiu diolvat în apă până la 100 ml), deoarece concentrația finală a soluției va fi doar de 46,37% și nu va corespunde la concentrația necesară soluției.

5. La prepararea formelor medicamentoase cu conținut de soluții extractive apoase din produse vegetale, substanțele sub formă de pulbere se dizolvă în extracția strecurată și răcorită; în caz de necesitate volumul se aduce la indicele prescris, adăugând apă și se strecoară în flaconul de livrare încă o dată.

În cazul acesta este interzisă folosirea soluțiilor concentrate ale substanțelor medicamentoase respective.

Siropurile, tincturile, extractele fluide, și alte preparate galenice și maximal purificate se adaugă la soluția extractivă apoasă rezultată. Se interzice prepararea în farmacii așa numitor „infuzii concentrate" din produse vegetale, deoarece în așa caz nu se atinge o extragere maximă a principiilor active.

Exemplu 7: Rp.: *Infusi herbae Leonuri ex 12,0 – 200 ml*
Natrii bromidi 4,0
T-rae Valerianae 6 ml
M.D.S. Intern.

Infuzia din părți aeriene de Talpa - gâștei se prepară, ținând cont de coeficientul de îmbibare. În infuzia obținută se dizolvă 4,0 g de bromură de sodiu, se strecoară în flaconul de livrare și se adaugă 6 ml de tinctură de odolean. Volumul total constituie 206 ml.

Exemplu 8: Rp.: *Infusi radicis Althaeae ex 2,0 – 100 ml*
D.S. Intern

Pentru a obține 100 ml de infuzie din rădăcină de Nalbă–mare trebuie să se mărească cantitatea de apă și cea de rădăcină luând în considerație valoarea coeficientului de consum, care în aceast caz constituie 1,1. Deci, trebuie de luat rădăcină 2,2 g (2×1,1=2,2) și 110 ml de apă (100×1,1=110). Volumul total al infuziei rezultate fără stoarcerea produsului vegetal se aduce până la 100 ml.

6. La obținerea soluțiilor extractive apoase în loc de produsul vegetal pot fi folosite extracte standardizate (fluide 1:2 şi uscate 1:1 şi 1:2). În aceste cazuri pentru prepararea formei pot fi folosite soluțiile concentrate ale sărurilor.

Extractele standardizate pulverulente (uscate) se adaugă la formele farmaceutice lichide conform regulilor de dizolvare a substanțelor sub formă de pulberi. Extractele standardizate fluide, ca şi preparatele galenice, se adaugă în ultimul rând.

Exemplu 9: Rp.: *Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 – 200 ml*
Natrii bromidi 2,0
Coffeini – natrii benzoatis 0,6
T-rae Convallariae 5 ml
M.D.S. Intern

Volumul mixturii constituie 205 ml. Infuzia se prepară, folosind extractul fluid standardizat de odolean (1:2) şi soluțiile concentrate ale substanțelor medicamentoase. Într – un flacon pentru eliberare se măsoară 172 ml apă, 10 ml soluție de bromură de sodiu 20% (1:5), 6 ml de soluție de cafeină benzoat de sodiu 10% (1:10), 12 ml de extract fluid de odolean (1:2) şi 5 ml de tinctură de lăcrămioară.

Exemplu 10: Rp.: *Infusi radicis Althaeae 100 ml*
Elixiris pectoralis 4 ml
M.D.S. Intern

Volumul mixturii constituie 104 ml. Pentru a prepara mixtura, folosim extract standardizat uscat de nalbă – mare (1:1). Într-un balon se măsoară 97 ml apă (100 – 0,61×5=3,0 ml), se dizolvă 5,0 g de extract uscat de nalbă – mare, se strecoară în flaconul de livrare şi apoi se adaugă 4 ml de elixir pectoral.

La prepararea infuziilor şi decocturilor este interzis substituirea produsului vegetal cu tincturi, extracte şi alte preparate galenice, care nu sunt destinate pentru acest scop.

7. Soluțiile extractive apoase policomponente din produse vegetale cu un regim unic de extragere se prepară în infuzor indiferent de structura lor histologică.

Exemplu 11: Rp.: *Infusi rhizomatis cum radicibus*
Valerianae ex 10,0 – 200 ml
Infusi foliorum Menthae piperitae ex 4,0
Coffeini – natrii benzoatis 0,4
Natrii bromidi 3,0
Magnesii sulfatis 0,8
M.D.S. Intern

Produsul vegetal fragmentat (10,0 g de rizomi cu rădăcini de odolean şi 4,0 g de frunze de izmă bună) se pune în infuzorul prealabil încălzit, se toarnă 239 ml apă la temperatura camerei (200+10×2,9+4×2,4=238,6 ml), infuzorul se inchide etanş cu capac şi amestecul se infuzează timp de 15 min la baia de apă. Apoi se răceşte 45 min, infuzia rezultată se stoarce şi se strecoară în cilindru gradat. În infuzia obținută se dizolvă 0,4 g de cafeină benzoat de sodiu, 3,0 g de bromură de sodiu, 0,8 g de sulfat de magneziu. Dacă este necesar, se aduce cu apă la 200 ml şi încă o dată se strecoară în flaconul de livrare.

8. Prepararea soluțiilor extractive apoase din produse vegetale cu diferite condiții de extragere trebuie de făcut separat cu o cantitate maximală de apă, ținând cont de coeficientul de îmbibare.

Exemplu 12: Rp.: *Radicis Althaeae 10,0*
Rhizomatis cum radicibus Valerianae 8,0
Herbae Leonuri
Foliorum Farfarae ana 20,0
Corticis Viburni 25,0
Aquae purificatae ad 1000,0 ml
M.D.S. Intern

Rețeta conține 3 feluri de produse vegetale şi la prepararea acestei forme se folosesc diferite metode de extragere: rădăcina

de nalbă – mare se macerează la temperatura camerei; din rizomii cu rădăcinile de odolean, părți aeriene de talpa – gâstei, frunze de pobdal trebuie de preparat infuzie; din scoarța de călin se prepară decoct. Solventul se divizează în 3 părți. Pentru extragerea maximală a mucilagiilor din cantitatea prescrisă de rădăcină de nalbă – mare trebuie de preparat 200 ml infuzie. La prepararea soluției extractive se folosesc 13,0 g (10×1,3) de rădăcini de nalbă – mare şi 260 ml de apă (200×1,3); pentru extragerea din scoarța de călin se ia 300 ml de apă (250+2×25); la prepararea infuziei din rizomi cu rădăcini de odolean, din părți aeriene de talpa – gâştei şi din frunze de pobdal se iau 673 ml de apă (1000-(200+250+20×3,0+8×2,9+20×2,0). Toate trei soluții extractive se prepară separat, se aduc cu apă la volumul necesar (respectiv: 200 ml, 250 ml şi 550 ml), apoi ele se unesc.

9. Apele aromate (de izmă bună, de mărar etc.) se prepară în conformitate cu documentele normative – analitice şi se măsoară după volum. Dacă apa aromată serveşte ca solvent, cantitatea ei nu se micşorează (coeficientul de mărire a volumului nu se ia în considerație) şi forma se prepară fără folosirea soluțiilor concentrate.

Exemplu 13: Rp.: *Natrii hydrocarbonatis*
Natrii benzoatis ana 0,5
Liquoris Ammonii anisati 4 ml
Sirupi sacchari 10 ml
Aquae Menthae ad 100 ml
M.D.S. Intern

Volumul total al mixturii constituie 100 ml. Se măsoară 86 ml de apă de izmă bună (100 ml –(10 ml+4 ml), în care se dizolvă 0,5 g de hidrocarbonat de sodiu şi 0,5 g de benzoat de sodiu. Amestecul rezultat se strecoară în flaconul de livrare, se adaugă la el siropul de zahăr şi licoarea de anason şi amoniac, prealabil amestecate (dacă în rețetă lipseşte siropul de zahăr, licoarea de anason şi amoniac se amestecă cu o cantitate egală de mixtură).

10. Soluţiile neapoase (alcoolice, glicerolice, uleioase) se prepară nemijlocit în flacoanele de livrare prealabil uscate.

Soluţiile alcoolice

Alcoolul etilic (etanolul) se foloseşte pentru dizolvarea mai multor substanţe (acizi organici, baze, răşini, uleiuri volatile, iod, alcaloizi etc), precum şi ca remediu curativ, pentru uz extern (dezinfectant, iritant, răcoritor, pentru comprese etc). Dacă în reţetă lipsesc indicaţiile despre concentraţia alcoolului, se foloseşte cel de 90%. Concentraţia necesară, dacă lipseşte în farmacie, se prepară din alcool de 96,1–96,7% prin diluţie cu apă.

In practica medicală, sub formă de soluţii alcoolice, dependent de solubilitate, se folosesc mai ales următoarele substanţe medicamentoase: anestezina – 1:4,5 (95%), 1:5 (90%), 1:10 (70%); camforul – uşor solubil (95%), 1:1 (90%); acidul salicilic – 1:3 (90%), 1:5,5 (70%)–lent solubil; levomicetina – uşor solubilă (95%), 1:7 (70%); mentolul – 1:0,25 (95% şi 90%); eritromicina – uşor solubilă în alcool; streptomicina – 1:35 (90%), (70%) –lent solubilă.

Substanţa medicamentoasă se dizolvă în alcool direct în flaconul de livrare care se introduce în el până la turnarea alcoolului, dat fiind că gâtul flaconului umectat cu alcool face dificil procesul. Dacă substanţa de dizolvat în alcool are volum mare, ea se introduce în flacon cu o pâlnie uscată, iar de conţine incluziuni mecanice – se strecoară prin vată uscată.

Soluţiile alcoolice se prepară prin metoda masă-volum şi se eliberează în ml. Alcoolul etilic se livrează în ml şi în cantităţile prescrise în reţetă. La prepararea soluţiilor alcoolice coeficienţii de mărire a volumului nu se iau în consideraţie. Valorile acestora se folosesc numai la analiza formei medicamentoase.

Exemplu 14: Rp.: *Acidi salicylici 1,5*
Laevomycetini 3,0
Camphorae 1,0
Spiritus aethylici 50 ml
T-rae Calendulae 10 ml
M.D.S. Extern

În flaconul de livrare de culoare brună, prealabil uscat, se introduc cu pâlnia uscată cantitățile de substanțe prescrise, se adaugă 50 ml alcool etilic 90% (medicul n-a indicat concentrația) şi 10 ml tinctură de gălbenele. Preparatul se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A se păstra la loc răcoros şi ferit de lumină». Se eliberează cu signatură.

Indiferent de faptul că concentrația substanțelor medicamentoase în soluția alcoolică este mai mare de 9%, se vor elibera 50 ml alcool etilic 90% – cantitatea prescrisă în rețetă. Pentru a calcula volumul soluției alcoolice, luat în considerație la analiza formei farmaceutice, se vor folosi coeficienții de mărire a volumului (anexa. Nr. 10):

$V_{f.f.}$= 50 ml + 10 ml + (3,0 g x 0,66 g/ml) + (1,5 g x 0,77 g/ml) + (1,0 g x 1,03 g/ml) =64 ml.

Exemplu 15: Rp.: *Benzocaini 2,0*
Acidi borici 1,5
Picis liquidae 5,0
Olei Ricini 2,5
Spiritus aethylici 96% ad 50 ml
M.D.S. Extern

Volumul soluției constituie 50 ml. Pentru a calcula volumul de etanol, determinăm volumele ingredientelor. Volumul a 2,5 g ulei de ricin este 2,6 ml (V=m/ρ =2,5 g/0,950 g/ml=2,6 ml), a 5,0 g gudron de mesteacăn – 5,3 ml (5,0 g/0,936 g/ml = 5,3 ml). Volumul substanțelor solide va alcătui: 2,7 ml (2,0 g x 0,85 g/ml + 1,5 g x 0,65 g/ml = 2,7 ml). Astfel, pentru a prepara soluția, alcool etilic se va lua: 50 – (2,6 ml + 5,3 ml + 2,7 ml) =39,4 ml. In flacon se vor cântări uleiul de ricin şi gudronul de mesteacăn, apoi se vor adăuga soluția alcoolică de benzocaină şi acid boric.

Soluția alcoolică de iod 5% se prepară conform următoarei prescripții: iod – 50,0 g, iodură de potasiu 20,0 g, apă şi alcool 95% – în cantități egale până la obținerea a 1000 ml soluție. Etapele de preparare: într-o cantitate minimă de apă se dizolvă iodu-

ra de potasiu, apoi iodul, se adaugă cantitățile egale de alcool şi apă până se obțin 1000 ml soluție. Conținutul de iod – 4,9–5,2%, iodura de potasiu – 1,9–2,1 %, alcool – nu mai puțin de 46%. Soluția finită se păstrează în vase de culoare brună, cu dop rodat, la loc ferit de lumină.

Dacă în rețetă nu este indicată concentrația, se eliberează soluție alcoolică 5%, iar dacă este prescrisă soluție alcoolică de iod 3%, ea poate fi preparată din soluție 5% prin diluare sau după următoarea prescripție (prin metoda descrisă mai sus): iod – 30,0 g, iodură de potasiu –12,0 g, alcool etilic 95% şi apă – cantități egale până la obținerea a 1000 ml de soluție.

Soluția alcoolică de iod 10% se prepară după următoarea prescripție: iod 100,0 g şi alcool etilic 96% - 785,0 g (în total 885,0 g), ceea ce va corespunde la 1000 ml soluție. Se prepară prin metoda de circulație *per descensum:* într-un vas larg se toarnă 785,0 g de alcool etilic 96%, apoi se atârnă un sac de tifon cu 100,0 g de iod, astfel ca ultimul să fie acoperit cu alcool. Iodul treptat se dizolvă, iar soluția obținută, cu masa specifică mai mare, se lasă la fundul vasului, iar noile porțiuni de solvent vin în contact cu iodul. Procesul decurge până la dizolvarea completă a iodului. La prepararea acestei soluții se lucrează cu precauție (se folosesc respirator şi mănuşi de cauciuc). Conținutul de iod nu trebuie să depăşească limitele 9,5–10,5%. Soluția se prepară pe un termen nu mai mare de o lună şi se păstrează în vase de sticlă de culoare oranj, cu dop rodat, la loc ferit de lumină; temperatura – mai sus de 0°C, întrucât iodul poate precipita (cristaliza). Termenul mic de păstrare al preparatului se datoreşte faptului că iodul interacționează cu alcoolul (substanță uşor oxidabilă) formând etil iodat şi acid hidroiodic; prin urmare, concentrația iodului se micşorează esențial (timp de un an – cu circa 25%).

Deseori, în practica farmaceutică soluțiile alcoolice se prescriu împreună cu lichidele sau cu soluțiile apoase, ca urmare, se micşorează concentrația alcoolului şi pot avea loc incompatibilități

fizice, condiționate de micșorarea solubilității substanțelor în mediul de dispersie. Spre exemplu, la amestecarea soluțiilor alcoolice 1–2% de acid salicilic, 1–2% de cloramfenicol și 1–5% de eritromicină cu soluții apoase la temperatură normală limita solubilității lor nu este depășită și, deci, ele nu precipită. Însă, diluarea soluțiilor alcoolice de acid salicilic (3% și 5%), mentol, camfor și anestezină este însoțită de formarea precipitatului. Limitele de concentrații ale alcoolului pentru aceste substanțe sunt individuale: soluția 3–5% acid salicilic – 23–25%; soluțiile 1–2% mentol – respectiv 34% și 41%, camfor – 56%, benzocaină – 40 %.

Exemplu 16: Rp.: *Benzocaini 2,0*
Diphenhidramini 0,5
Mentholi 1,0
Spiritus aethylici 70% 50 ml
Sol. Acidi borici 2% 50 ml
M. D. S. Extern

În această prescripție mentolul și benzocaina vor suspenda, lucru inadmisibil. Pentru a evita incompatibilitatea, se va recomanda medicului de a schimba concentrația alcoolului, astfel ca concentrația lui finală să nu fie mai mică de 40%. Poate fi prescris alcool etilic de 90%.

De obicei, în rețetă se indică concentrația substanței și denumirea solventului. În practica farmaceutică, însă, se întâlnesc soluții alcoolice standarde, preparate conform prescripțiilor indicate în documentația tehnică de normare (Anexa Nr.6).

Soluțiile glicerolice. Sub formă de soluții glicerolice, în rețete se prescriu acidul boric, tetraboratul de sodiu, benzocaina, procaina, protargolul etc. Glicerolul posedă viscozitate mare, de aceea se recurge la o mică încălzire (scade viscozitatea, se accelerează dizolvarea). Substanțele medicamentoase se dizolvă în glicerol cântărit direct în flaconul de eliberare uscat.

Exemplu 17. Rp.: *Sol. Natrii tetraboratis glycerolici 20% -100,0*
D.S. Tamponade vaginale

În flaconul uscat pentru livrare se trec 20,0 g de tetraborat de sodiu la care se adaugă 80,0 g de glicerol şi se încălzeşte la baia de apă până la dizolvarea completă a substanţei. Se etichetează pentru uz extern.

Deseori, în practica medicală, se aplică şi soluţia Lugol cu glicerol. Ea se prepară conform prescripţiei: iod -1,0 g; iodură de potasiu - 2,0 g; apă -3,0 g; glicerol -94,0 g. Iodura de potasiu se dizolva în apă, în soluţia concentrată obţinută se dizolvă iodul, apoi se adaugă glicerolul.

Soluţiile uleioase. Aceste soluţii se prepară prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în uleiul cântărit direct în flaconul de eliberare. Uleiurile grase şi parafina lichidă (uleiul de vaselină) nu sunt miscibile cu apa, de aceea flaconul de eliberare trebuie să fie uscat.

În scopul accelerării dizolvării se recurge la o încălzire uşoară. Dacă în soluţia uleioasă este prescrisă vreo substanţă volatilă (de exemplu, mentol), pentru a evita pierderea ei dizolvarea se face în uleiul deja încălzit.

Exemplu 18. Rp.: *Mentholi 0,1*
Olei Vaselini 10,0
M. D. S. Extern

10,0 g ulei de vaselină se cântăresc într-un flacon uscat, se încălzesc la baia de apă, apoi în vas se dizolvă 0,1 g de mentol. Produsul se etichetează pentru uz extern.

Ca solvenţi neapoşi pot fi prescrise şi alte lichide (propilenglicolul, polietilenglicolul (PEG-400), siliconi etc, care posedă capacitate sporită de dizolvare a multor substanţe medicamentoase.

11. La diluarea soluţiilor farmacopeice standard se ţine cont de modul de prescriere şi de concentraţia substanţelor medicamentoase în soluţiile iniţiale. Formele medicamentoase din soluţii farmacopeice standard se prepară nemijlocit în flaconul de livrare şi în caz de necesitate ele se strecoară.

Dacă în rețetă se indică denumirea chimică a soluției farmacopeice standard sau se folosesc soluțiile de o concentrație nestandard atunci la calcule se reiese din conținutul real al principiilor active în soluția farmacopeică. Dacă în rețetă se scrie denumirea convențională a soluției farmacopeice, soluțiile inițiale se consideră în calcule drept unitate (100%).

Denumirea chimică	Denumirea convențională
Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata 27,5 – 31,0%	Perhydrolum
Sol. Formaldehydi 36,5 – 37,5%	Formalinum

Exemplu 19: Rp.: *Sol. Formaldehydi 3% - 100 ml*
D.S. Extern

Soluția farmacopeică standard e prescrisă sub denumirea chimică. Ținând cont de concentrația de facto de aldehidă formică în soluție farmacopeică (37%), în flaconul de livrare se măsoară 91,9 ml apă şi 8,1 ml soluție de aldehidă formică.

Exemplu 20: Rp.: *Sol. Formalini 5% - 200 ml*
D.S. Extern

Forma lichidă este prescrisă sub denumirea convențională. În flaconul de livrare se măsoară 190 ml apă, la care se adaugă 10 ml formalină (37%). Dacă concentrația aldehidei formice în soluția standard este mai mică decât 37,0% (presupunem, 34%), calculele necesare se fac reieşind din conținutul de facto, aplicând coeficientul de recalculare: 37/34=1,08. Deci, în exemplul examinat vom lua: 11 ml soluție de aldehidă formică 34% (10 x 1,08=10,8 ml) şi 189 ml apă.

Exemplu 21: Rp.: *Sol. Hydrogenii peroxydi 2% - 100 ml*
D.S.Extern

Soluția farmacopeică standard este prescrisă sub denumirea chimică. La calcule se reiese din concentrația de facto a peroxidului de hidrogen. În flaconul de livrare se măsoară 33,4 ml (33ml) apă şi 66,6 ml (67 ml) soluție de peroxid de hidrogen 3%.

Dacă în rețetă este prescrisă soluția de peroxid de hidrogen fără a indica concentrația, se livrează soluția diluată de peroxid de hidrogen (3%). În caz, dacă se prepară soluția de peroxid de hidrogen 3% ca produs semifinit, se adaugă ca stabilizator benzoat de sodiu (0,05%).

Exemplu 22: Rp.: *Perhydroli 5,0*
Aquae purificatae 15 ml
M.D.S. Extern

În flaconul de livrare se cântăresc 5,0 g perhidrol, la care se adaugă 15,0 ml apă purificată. Soluțiile de acid clorhidric de diferite concentrații se prepară din acid clorhidric diluat (8,3%), considerându–l drept unitate. Dacă în rețetă nu este indicată concentrația acidului, se livrează soluția diluată de acid clorhidric.

Exemplu 23: Rp.: *Sol. Acidi hydrochlorici dilutae 4 ml*
Pepsini 4,0
Aquae purificatae 150 ml
M.D.S. Intern

Volumul total al mixturii constituie 154 ml. În flaconul de livrare se măsoară 114 ml de apă purificată şi 40 ml de soluție diluată de acid clorhidric 1:10, apoi se dizolvă 4,0 g de pepsină. Acidul clorhidric concentrat 24,8 – 25,2% se folosește numai pentru prepararea soluției Demianovichi, la calcule considerându–l drept unitate.

Exemplu 24: Rp.: *Sol. Acidi hydrochlorici 6% - 100 ml*
D.S. Extern

În flaconul de livrare se măsoară 94 ml de apă şi 6 ml de acid clorhidric concentrat (conținutul de hidrogen clorid 24,8 – 25,2%) sau 82 ml apă şi 18 ml soluție de acid clorhidric diluat (conținutul de hidrogen clorid 8,2 – 8,4%). Soluțiile de amoniac şi acid acetic totdeauna se prepară, reieşind din conținutul de facto al principiilor active în soluțiile inițiale. Dacă în rețetă sunt prescrise soluțiile de amoniac şi acid acetic fără a indica concentrația, se livrează respectiv, soluție de amoniac 10% şi soluție de acid acetic 30%.

1.12. Suspensiile cu conţinut de substanţe medicamentoase de 3% şi mai mult, emulsiile, indiferent de concentraţie se prepară la masă.

Exemplu 25: Rp.: *Zinci oxydi*
Talci
Glycerini ana 20,0
Aquae purificatae 100 ml
M.D.S. Extern

În mojar se amestecă oxidul de zinc cu talcul, dispergând cu glicerol (se cântăreşte prealabil într–un flacon), la amestecare se adaugă puţin câte puţin 50 ml de apă. Suspensia se spală cu restul de apă în flaconul de livrare. Masa suspensiei constituie 160,0 g.

Exemplu 26: Rp.: *Sulfuris praecipitati 7,0*
Acidi salicylici 2,0
Streptocidi 3,0
Camphorae 3,5
Glycerini 3,0
Spiritus aethylici 50 ml
Sol. Acidi borici 3% - 50 ml
M.D.S. Extern

În major se mărunţeşte streptocida şi sulful cu alcool sau glicerol (după regula Dereaghin). Conţinutul mojarului se spală cu soluţie de acid boric în flaconul de livrare, la el se adaugă soluţie alcoolică de acid salicilic şi de camfor, prealabil pregătită în cantitatea rezervă de alcool etilic 90%.

Formele medicamentoase lichide cu conţinut de uleiuri volatile (picăturile de anason şi amoniac, elixirul pectoral, soluţia alcoolică de citral, tinctura de izmă bună etc.) se adaugă la mixtură amestecate prealabil cu sirop (dacă e prescris în reţetă) sau cu o cantitate egală de mixtură.

2.4. Prepararea soluţiilor concentrate.

Soluţiile concentrate sunt soluţiile substanţelor medicamentoase de o anumită concentraţie mai mare, decât se prescrie în

rețete. Folosirea soluțiilor concentrate ușurează munca farmacistului, sporește productivitatea, contribuie la ameliorarea calității formelor farmaceutice. Sortimentul soluțiilor concentrate se stabilește conform specificărilor din rețetele extemporale și volumul de muncă în farmacii. În anexa 1 și 2 este indicată lista aproximativă a soluțiilor concentrate și preparatelor medicamentoase lichide care se folosesc la prepararea formelor farmaceutice lichide. Soluțiile concentrate se prepară în condiții aseptice pe bază de apă purificată proaspăt distilată, folosind aparatele de măsurat (vase gradate, cilindre). Substanța medicamentoasă în formă de pulbere se cântărește, iar solventul se măsoară până se obține volumul necesar. Cantitatea necesară de apă poate fi calculată întrebuințând densitatea soluției sau coeficientul de mărire a volumului. La prepararea acestor soluții se vor evita concentrațiile apropiate de cele saturate, deoarece la scăderea temperaturii soluției o buna parte din substanța dizolvată poate precipita. Soluțiile preparate se strecoară și se supun analizei chimice calitative și cantitative (identitatea, puritatea, conținutul cantitativ al substanței). Devierile la concentrații în soluții nu trebuie să depășească ± 2% pentru concentrația de până la 20% (10% = 8,9 – 10,2%), ±1% - pentru concentrații mai mari de 20% (30% = 29,7% - 30,3%). Soluțiile concentrate se păstrează în conformitate cu proprietățile fizico – chimice ale principiilor active în vase cu dopuri de sticlă sterilizate, la loc ferit de lumină, la temperaturi ce nu depășesc + 25°C sau la frigider (3 - 5°C). Vasul cu soluție concentrată se etichetează, cu indicația denumirii soluției și concentrației, numărului seriei, data preparării și numărul analizei. Schimbarea culorii, tulburarea, apariția fulgilor, eflorescenței semnalizează alterarea preparatului.

1. Exemple de calcul la prepararea soluțiilor concentrate.

Este necesar de preparat 1 l soluție de glucoză de 50%. Soluția se prepară în balon cotat sterilizat. Glucoza se ia, ținând cont de apa de cristalizare din substanță.

La calcul se foloseşte următoarea relaţie: (A×100)/100 – b, în care:

A – cantitatea glucozei anhidre prescrisă în reţetă;

b – conţinutul procentual al apei de cristalizare în glucoză

Soluţia se prepară în balon cotat. 550,0 g de glucoză cu conţinutul de 10% apă de cristalizare se dizolvă într–o cantitate potrivită de apă fierbinte, după răcire soluţia se aduce cu apă până la cota de 1 l şi se filtrează. Soluţia obţinută se analizează la identitatea, puritatea şi conţinutul cantitativ al substanţei.

Dacă în farmacii lipsesc baloanele cotate cantitatea solventului se calculează, folosind valoarea densităţii soluţiei. Se află masa soluţiei: 1,1857 g/ml ×1000 ml = 1185,7 g. Deci, cantitatea de apă va fi egală cu: 1185,7 – 550,0 = 635,7 g sau 636 ml.

Cantitatea solventului poate fi calculată, folosind coeficientul de mărire a volumului: 550,0 g de glucoză la dizolvare va ocupa volumul de 379 ml (0,69 × 550). Apă se ia 621 ml (1000 – 379 =621). În funcţie de rezultatul analizei cantitative, soluţiile concentrate se diluează sau se mai concentrează cu substanţă medicamentoasă solidă până la concentraţia necesară.

2. Corectarea concentraţiei soluţiilor.

a) Soluţia rezultată e mai concentrată. De exemplu, s-au preparat 3 l soluţie de iodură de potasiu 20%. Concentraţia de facto 23%. Calculăm cantitatea de apă necesară pentru a obţine soluţie de 20%. La calcul folosim următoarea relaţie:

X=A×(C – B)/B = 3000×(23-20)/20=9000/20=450 ml, în care:

X – volumul de apă necesar pentru diluarea soluţiei, ml;

A – volumul de soluţie preparat, ml;

B – concentraţia necesară a soluţiei, %;

C – concentraţia de facto a soluţiei, %.

Verificarea calculului. Era 3000 ml soluţie de iodură de potasiu 23%, s-a adăugat 450 ml apă; volumul total e 3450 ml, în care se află 690 g substanţă. Avem:

3450 ml – 690,0 g

100 ml – X g X=100 × 690/3450 = 20%

Deci, s-a obținut soluția cu concentrație corespunzătoară.

b) Soluția rezultată e mai diluată. Admitem că s-a obținut 1 l de soluție de bromură de potasiu cu concentrația 18%. Calculăm cantitatea de substanță ce trebuie dizolvată pentru a obține soluție cu concentrația de 20%, folosind relația:

X=A×(B – C)/100×ρ – B = 1000×(20-18)/100×1,144-20=2000/94,4=21,18 g, în care:

X - cantitatea de substanță solidă, g;

A – volumul de soluție preparat, ml;

B – concentrația necesară a soluției, %;

C – concentrația de facto a soluției, %;

ρ – densitatea soluției, g/ml.

Verificarea calculului. La adăugarea 21,18 g substanță volumul de 1000 ml s-a mărit cu 5,7 ml (21,18×0,27), adică volumul s-a făcut 1005,7 ml. Avem:

1005,7 ml – 201,18 g

100 ml – X g X = 201,18 × 100/1005,7 = 20%

Soluțiile rezultate după diluare sau concentrare se analizează din nou.

3. Dispozitive de măsurat.

La prepararea formelor farmaceutice lichide prin metoda masă – volum se folosesc dispozitivele de măsurat: biurete, pipete, baloane gradate. Biuretele farmaceutice pot avea volumul de 10, 25, 60, 100 şi 200 ml. Lungimea lor pentru toate volumele este egală cu 450 mm, având diametre diferite (12 – 32 mm). Lungimea egală a biuretelor dă posibilitatea instalării lor astfel, că mijlocul de gradație să se afla permanent la nivelul ochilor farmacistului, lucrând şezând.

Pipetele farmaceutice se gradează pentru 3, 6, 10, 15 ml de lichid, se indroduc în vase cu capacitatea 100 şi 250 ml. Fiecare

pipetă este dotată cu balonaş de cauciuc. Dimensiunele flaconului, balonaşului de cauciuc şi pipetei se află în următoarele proporţii:

Pipetă	Balonaş de cauciuc	Flacon
10 – 15 ml	30 ml	250 ml
6 ml	15 ml	100 ml
3 ml	7,5 ml	100 ml

4. Reguli de lucru cu biuretele şi pipetele.

În farmacie este numit farmacistul responsabil pentru a monitoriza starea şi utilizarea adecvată a dispozitivelor (biurete, pipete) în conformitate cu Regulamentul privind supravegherea dispozitivelor şi instrumentelor de măsurare în vigoare. Înainte de a începe lucrul, biuretele şi pipetele se curăţă de depunerile soluţiilor de săruri, tincturi, extracte şi se curăţă cu amestec eter – alcool (1:1). Apoi se umplu vasele de alimentare cu soluţii concentrate, tincturi, se verifică corectitudinea de umplere cu ajutorul reacţiilor calitative. Lichidul se scurge până la golirea deplină a biuretei. În pipetă lichidul se recoltează prin compresarea parei de cauciuc. Nu se admite aspirarea soluţiilor în para pentru a preântîmpina contaminarea ei şi a soluţiei. Nivelul lichidului în biuretă şi pipetă se stabileşte pentru lichidele incolore la nivelul de jos a meniscului, iar pentru lichidele colorate – la nivelul de sus. Măsurarea lichidului pe diferenţa gradaţiei nu se admite. În timpul lucrului nu se permite folosirea biuretelor cu vîrfurile rupte şi pipetelor cu orificiile deteriorate. Nu se permite folosirea biuretelor şi pipetelor cu proprietăţii de absorbţie nesatisfăcătoare a suprafeţei pereţilor interni. Biuretele şi pipetele se spală pe măsura necesară, dar nu mai puţin de 1 dată la 10 zile. Pentru asta se eliberează de soluţii concentrate şi se spală cu apă fierbinte (50 – 60°C) cu adăugarea prafului de muştar sau soluţie de apă oxigenată 3% cu 0,5% soluţie de curăţat, apoi se spală cu apă curată cu verificarea obligatorie a apei pentru spălare la cantitatea rămasă a soluţiei de curăţat.

2.5. Controlul calității

Controlul calității soluțiilor apoase și alcoolice. Se efectuează conform prevederilor din F.R.ed.X și DAN în vigoare.

Soluțiile trebuie să fie limpezi cu mirosul, culoarea și gustul catacteristice componentelor. Dintre probele de calitate, pot fi aplicate: măsurarea volumului cu cilindru gradat potrivit; determinarea masei soluției prin cântărire; stabilirea caracterelor organoleptice (claritate, miros, culoare, gust); controlul purității (lipsa particulelor în suspensie); identificarea substanțelor active, solventului; dozarea principiilor active prin metode adecvate.

Controlul calității suspensiilor. Se efectuează conform prevederilor din F.R.ed.X.

Descriere. Suspensiile sunt preparate fluide, opace, omogene după agitare. Culoarea, mirosul și gustul sunt caracteristice componentelor.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă într-un strat subțire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180 μm.

Stabilitate. Suspensiile pot sedimenta în timp; după o agitare timp de 1—2 min trebuie să se disperseze și să-și mențină omogenitatea pe durata administrării.

Conservare. In recipiente bine închise.

Observații. Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilității" (F.R. ed.X, IX.F.2). Pe etichetele recipientelor care conțin suspensii trebuie să se menționeze „A se agita înainte de administrare". În cazul substanțelor puternic active sau toxice, masa prelucrată sub formă de suspensie nu trebuie să depășească doza maximă pentru 24 ore.

Controlul calității emulsiilor. Se efectuează conform prevederilor din F.R.ed.X.

Descriere. Emulsiile au aspect lăptos şi omogen. Culoarea, mirosul şi gustul sînt caracteristice componentelor. Diluate cu faza externă, în proporţie de 1: 10, emulsiile trebuie să rămână omogene (examinare cu lupa 4,5 x).

Conservare. în recipiente bine închise, la 8 -15 °C.

Observaţie. Pe etichetele recipientelor care conţin emulsii trebuie să se menţioneze „A se agita înainte de administrare".

Devieri admise la volumul formelor medicamentoase lichide preparate prin metoda masă-volum (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006)

Volumul declarat, ml	Devieri admise, %
Până la 10,0 inclusiv	± 10,0
De la 10,0 la 20,0 inclusiv	± 8,0
De la 20,0 la 50,0 inclusiv	± 4,0
De la 50,0 la 200,0 inclusiv	± 3,0
Peste 200,0	± 1,0

Devieri admise la masa unor substanţe active în formele medicamentoase lichide preparate prin metoda masă-volum (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006)

Masa declarată, g	Devieri admise, %
Până la 0,02 inclusiv	± 20,0
De la 0,02 la 0,1 inclusiv	± 15,0
De la 0,1 la 0,2 inclusiv	± 10,0
De la 0,2 la 1,0 inclusiv	± 7,0
De la 1,0 la 5,0 inclusiv	± 5,0
Peste 5,0	± 3,0

Devieri admise la prepararea concentratelor, semifabricatelor (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006)

Concentraţia, %	Devieri admise, %
Până la 1,0 inclusiv	± 5,0
De la 1,0 la 10,0 inclusiv	± 4,0
De la 10,0 la 20,0 inclusiv	± 3,0
De la 20,0 la 50,0 inclusiv	± 2,0

Capitolul III

FORME FARMACEUITICE SEMISOLIDE

3.1. Clasificare

La formele farmaceutice semisolide extemporale se referă unguentele şi supozitoarele. După preparare, însă, aceste forme farmaceutice pot aparţine la diverse sisteme disperse: ***unguentele*** - la sisteme plastic-vâscoase, ***supozitoarele*** - la sisteme elastic-plastice (dacă sunt obţinute prin metoda modelării manuale) sau la sisteme disperse cu mediu de dispersie solid la temperatura camerei şi fuzibile la temperatura corpului (preparate prin metoda turnării în tipare).

Formele farmaceutice semisolide au trăsături comune şi în planul utilizării multor substanţe auxiliare. Spre exemplu, polietilenglicolii (PEG) pot fi folosiţi atât la prepararea unguentelor (asocierea PEG cu grad de polimerizare diferit până la consistenţa vaselinei), supozitoarelor (PEG 400 + PEG 400 9:1,) la fel şi gliceridele semisintetice, untul de cacao, lanolina, metilceluloza etc.

3.2. Unguente

3.2.1. Definiţie

Unguentele (Unguenta) sunt forme farmaceutice semisolide, destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic

sau de protecţie cu acţiune locală sau sistemică; sunt constituite din excipienţi (baze de unguent) în care se pot încorpora substanţele active(Eur. Ph., FR.X). În afară de aceasta în unguente mai pot fi incluse substanţe tensioactive, conservanţi, stabilizatori şi alte substanţe auxiliare permise spre utilizare în practica farmaceutică. Având o vâscozitate înaltă, unguentele formează pe suprafaţa pielii sau a mucoaselor o peliculă continuă, uniformă şi consistentă. La temperatura camerei, ele de obicei îşi pastrează consistenţa, dar la temperaturi mai ridicate se transformă în lichide vâscoase. Către unguente sunt înaintate urmatoarele cerinţe:

1. Unguentele trebuie să aibă o consistenţă moale pentru a fi comode pentru aplicare şi să poată forma pe suprafaţa prelucrată o peliculă continuă, uniformă.
2. Substanţele medicamentoase din unguente trebuie să fie maximal dispersate şi uniform distribuite în toată baza de unguent pentru a atinge un efect terapeutic maximal şi pentru o dozare mai exactă a substanţei active.
3. Unguentele nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.
4. Componenţa unguentului nu trebuie să se schimbe la păstrare.

3.2.2. Clasificare. Generalităţi.

Există mai multe tipuri de unguente.

Unguentele topice nu sunt absorbite de piele sau mucoase, ele servesc pentru păstrarea funcţiilor normale sau pentru tratarea maladiilor sau a traumelor straturilor superioare ale pielii. De obicei în componenţa acestor unguente se includ substanţe ce posedă acţiune antiseptică, adsorbantă şi de cicatrizare. Printre unguente topice se disting: de acoperire, de protecţie şi cosmetice.

Unguentele de acoperire sunt destinate să prevină uscarea, contaminarea pielii şi pentru a înmuia epiderma. În caz de deteriorare a pielii, acestea împiedică pătrunderea germenilor in rană şi protejează pielea de alţi factori nefavorabili de mediu.

Unguentele de protecţie sunt utilizate ca agenţi profilactici în producţie pentru a proteja pielea împotriva interferenţelor dăunătoare (apa, agenţi chimici etc).

Unguentele cosmetice pot fi: curative, de protecţie şi de fon.

Unguentele cu acţiune sistemică sunt absorbite de piele şi sunt clasificate în: penetrante şi resorbtive. Primele pătrund în straturile profunde ale pielii, prin conductele glandelor sudoripare şi sebacee, de obicei, în compoziţia lor sunt incluşi agenţi antibacterieni.Unguentele cu acţiune resorbtivă conţin substanţe medicamentoase, care pătrund mai adânc - în sânge şi manifestă efect de ansamblu asupra întregului organism. Cel mai frecvent în aceste unguente se prescriu hormoni, vitamine, alcaloizi etc.

În funcţie de locul de aplicare se disting: dermatologice, oculare, nazale, vaginale, uretrale, rectale, stomatologice (Eur.Ph.). Fiecare dintre ele au particularităţile sale proprii de preparare. După consistenţă se disting: unguente, creme, geluri, paste (Eur.Ph.).

Cremele (unguentele moi) – unguente de consistenţă moale, reprezintă o emulsie de tip „ulei–apă" sau „apă–ulei".

Gelurile – sunt unguente de o consistenta vâscoasă.

Unguentele consistente (pastele) conţin mai mult de 25% de substanţe medicamentoase uscate (FR. X).

În funcţie de gradul de dispersie a substanţelor active şi de natura de distribuţie în baza de unguent , unguentele sunt, în general, clasificate ca: unguente-soluţii, unguente-emulsii, unguente-suspensii sau unguente polifazice (FR. X).

În unguentele-soluţii, substanţele active sunt distribuite în baza de unguent până la nivel molecular sau micelar la gradul de dispersie (omogene). Caracteristic pentru ele este lipsa de suprafaţă interfazică între substanţa activă şi bază

Unguentele-suspensii conţin substanţe medicamentoase solide sub formă de pulbere, mărunţite pâna la dimensiuni microscopice, insolubile în bază şi distribuită după tipul suspensiei.

Unguentele-emulsii sunt compuse dintr-un component lichid care este insolubil în bază şi distribuit în funcţie de tipul de emulsie.

Unguentele combinate îmbină în sine tipurile anterioare (de exemplu, unguent omogen şi unguent- emulsie).

Substanţele medicamentoase active. Unguentele conţin substanţe medicamentoase active din practic toate grupele farmacologice: antiseptice, sulfamide, hormoni şi analogii lor, antibiotice, vitamine, anestezice, antifungice, etc.

3.2.3. Bazele de unguent

Excipienţii utilizaţi la prepararea unguentelor sunt de mai multe tipuri. Orice excipient, trebuie să posede un şir de calităţi, identice şi pentru unguent:

- să nu modifice funcţiile fiziologice ale pielii (schimbul de temperatură, gaze şi umiditate);
- să fie indiferent din punct de vedere chimic şi să nu reacţioneze cu substanţele medicamentoase prescrise;
- să încorporeze uşor apa sau alte lichide, păstrându-le la conservare;
- să fie adeziv şi să elibereze uşor substanţele medicamentoase încorporate;
- să posede consistenţă moale, dar să nu se topească sub 40°C, precum şi vâscozitate suficientă, care ar permite aderarea uniformă pe epiderm sau mucoase;
- să fie selectat după scopul urmărit;
- să nu irite epidermul chiar şi la administrare de lungă durată;
- să fie uşor lavabil;
- să aibă o conservare bună etc.

Conform clasificării, bazată pe principiul interacţiunii dintre apă şi excipient, deosebim excipienţi hidrofobi, hidrofili şi difili.

1. Excipienții hidrofobi includ în grupul lor grăsimile, hidrocarburile şi siliconii.

Grăsimile, animale şi vegetale, prezintă compuşi organici - esteri ai glicerolului şi acizi graşi superiori. Ele sunt insolubile în apă, puțin solubile în alcool şi bine solubile în eter şi cloroform.

Grăsimile proaspete sunt neutre şi nu irită pielea, însă cu timpul, şi mai ales la umezeală, căldură şi lumină, precum şi în prezența aerului, se alterează, oxidează. Procesul de râncezire provoacă dedublarea parțială a grăsimii în acizi graşi liberi, apoi oxidarea cu apariția compuşilor ce irită pielea şi pot reacționa cu substanțele medicamentoase asociate.

Grăsimea de porc purificată (Adeps suillus depuratus, Axungia porcina depurata) conține gliceridele acizilor stearic, palmitic, oleic, are consistență moale, aspect omogen, culoare albă; punctul de topire 34—46°C. Emulsionează apă cel mult 12—16%, conține cantități mici de colesterol şi lecitină, cărora, şi se datoreşte capacitatea de emulsionare. Majoritatea farmacopeilor nu mai prevăd axungia ca excipient pentru unguente, fiind înlocuită cu grăsimi hidrogenate sau produse sintetice.

Uleiurile vegetale (Olea pinguia), de floarea-soarelui, măsline, migdale etc, pot participa la realizarea unor baze de unguente asociate cu ceară, parafină, stearină sau alte materii grase cu punct de topire mai mare, pentru a coborî punctul de topire aşa încât unguentul să se topească uşor la temperatura corpului, precum şi pentru a mări efectul emolient împiedicând totodată uscarea şi ca unguentul să pătrundă mai adânc în piele.

Există un şir de substanțe naturale şi sintetice cu proprietăți antioxidante. Unele uleiuri vegetale conțin tocoferol-antioxidant natural. Destul de activi sunt antioxidanții sintetici butiloxianizolul şi butiloxitoluolul, indiferenți fiziologic şi admişi oficial pentru stabilizarea grăsimilor în concentrație de până la 0,02%.

Lipidele prezintă esteri formați în urma reacției dintre alcoolii monoatomici superiori şi acizii graşi. In componența exci-

pienților pentru unguente se folosesc mai ales astfel de lipide ca lanolina, cetaceul şi ceara.

Lanolina (Lanolinum) este un produs obținut prin purificarea lipidelor extrase de pe lâna de oaie. Componentele principale ale lanolinei: colesterol şi izocolesterol liber (3-4%), esteri ai colesterolului cu acizi şi oxiacizi graşi superiori (16-18%), esteri ai aceloraşi acizi cu alcoolii cetilic, acrilic, miristic, carnaubic.

Dat fiind că nu conține esteri ai glicerolului, lanolina se aseamănă mai mult cu cerurile, decât cu grăsimile obişnuite. Ea are consistență moale, punct de topire 36-42°C şi este foarte vâscoasă, uşor solubilă în eter, cloroform, eter de petrol, acetonă, puțin solubilă în alcool şi insolubilă în apă. Poate emulsiona de două ori mai multă apă decât masa sa, glicerol până la 140%, alcool 70% - până la 40%. Este relativ stabilă, tendința de râncezire fiind scăzută.

Lanolina hidratată râncezeşte sub influența aerului, luminii şi căldurii mult mai uşor decât cea anhidră. În prezența sărurilor metalelor grele şi în timp ea se alterează, din cauza reducerii sărurilor şi formării de săpunuri (preparatele, respectiv, devin întunecate şi pierd utilitatea). Asociată cu alte baze de unguente, lanolina ameliorează calitățile acestora în ce priveşte adeziunea la epiderm şi fixarea apei, alcoolului, glicerolului.

Când în rețete se prescrie lanolina fără indicații, se eliberează lanolină hidratată cu 30% apă. Datorită consistenței sporite, ea practic întotdeauna se întrebuințează în combinare cu alți excipienți.

Ceara (Cera) se obține din faguri, după colectarea mierii, prin topire în apă caldă (ceara galbenă) şi albire la lumină solară (ceara este bogată în alcooli liberi (40%) şi esterii lor cu acizii palmitic, cerotic, carnaubic, conținând şi hidrocarburi saturate (circa 15%). Acest excipient solid are punct de topire 63—65°C, este solubul în eter, cloroform, uleiuri grase, ileiuri volatile şi insolubil în alcool şi apă. Asociată cu alte componente în unguente, ceara le măreşte vâscozitatea.

Vaselina (Vaselinum) prezintă un amestec de hidrocarburi lichide, semilichide şi solide cu un număr de atomi de carbon 7—35. Rezultă din purificarea şi înălbirea reziduurilor de la distilarea petrolului. Ca structură, este sistem coloidal, gel tipic de hidrocarbură, alcătuit din două faze: solidă, „ceară" (substanţă cristalină, „protosubstanţă" amorfă, care acţionează ca gel), şi lichidă, „ulei" (uleiul de parafină inclus în acest gel).

Această masă albă sau alb-gălbuie este omogenă, onctuoasă la pipăit, filantă, translucidă în strat subţire: punctul de topire - între 37-50°C. Excipientul se caracterizează prin stabilitate şi conservabilitate indefinită, inerţie chimică faţă de agenţii oxidaţi (nu râncezeşte la aer), acizii concentraţi şi alcalii (nu saponifică). Poate emulsiona 3-5% apă. Sub aspect terapeutic, vaselina nu prezintă afinitate faţă de grăsimea epidermului, astupă porii pielii împiedicând schimburile normale de apă, gresează pielea, se absoarbe şi se spală greu. La întrebuinţare de lungă durată poate produce iritaţii locale.

Uleiul de vaselină (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) prezintă o fracţiune a petrolului obţinută după distilarea gazului lampant. Este un lichid uleios încolor, fără miros şi gust, insolubil în apă şi aproape insolubil în alcool. Se amestecă în toate proporţiile cu eterul, cloroformul şi uleiurile vegetale (excepţie uleiul de ricin). Se foloseşte la prepararea unguentelor cu conţinut de substanţe medicamentoase insolubile, cu scopul de a le suspenda.

2. Excipienţii hidrofili sunt miscibili în diferite proporţii cu apa sau se dizolvă în ea, se spală uşor de pe piele şi nu lasă urme grase, sunt compatibili cu majoritatea substanţelor medicamentoase şi nu reţin resorbţia lor. Excipienţii hidrofili cu conţinut de substanţe tensioactive eliberează rapid şi integral substanţele medicamentoase încorporate, facilitând resorbţia acestora.

Metilceluloza este o pulbere alb-gălbuie, fără miros şi gust, insolubilă în apă fierbinte, cu apă rece formează gel vâscos care nu este invadat de microorganisme. În funcţie de numărul de radi-

cali de metil incluşi în molecula celulozei, se obţin eteri cu diferite grade de polimerizare (150 -700), care corespund masei moleculare în limitele 30 000 -140 000. Procedeul optim de preparare a hidrogelului de metilceluloză: cantitatea de metilceluloză se amestecă minuţios cu apă la temperatura 80 - 90°C, luată în cantitate de aproximativ 25% din masa gelului; după umectarea particulelor se adaugă apă rece şi se amestecă până la obţinerea unei soluţii vâscoase omogene. Hidrogelul rezultat posedă proprietăţi de aglutinare, dispergare şi umectare. Hidrogelurile de metilceluloză 3% sunt folosite la prepararea unguentelor-suspensii cu sulf, oxid de zinc, acid salicilic, xeroform, streptocidă etc., iar cele de 5 - 7% - la prepararea unguentelor omogene cu ihtiol, acid boric şi citric, clorhidrat de efedrina, lactat de etacridină, procaină etc.

Carboximetilceluloza sodică prezintă un eter al celulozei şi acidului glicolic, cu gradul de polimerizare în limitele 300 - 3000 şi masa moleculară 75 000 - 750 000. Este o substanţă sub formă de fibre albe sau gri, solubilă în apă rece şi fierbinte. Obişnuit, excipienţii pentru unguente ai metilcelulozei şi carboximetilcelulozei sodice conţin glicerol şi conservanţi (glicerolul reduce tendinţa de uscare, ceea ce este aplicabil uneori atât pentru conservare, cât şi pentru a obţine o toleranţă mai bună).

Macrogolii (Polietilenglicol, PEG) cu masa moleculară între 200 şi 700, sunt lichizi, între 700 şi 1000 - semisolizi, iar între 1000 şi 6000 au consistenţă solidă, asemănătoare cu cea a cerii. Datorită solubilităţii în apă, consistenţei variate şi miscibilităţii diferitelor tipuri între ele, polietilenglicolii se pretează la prelucrarea unei game variate de baze lavabile de unguente.

Excipienţii polietilenglicolici nu irită pielea, au capacitate de întindere bună, nu obturează porii şi posedă o higroscopicitate suficientă pentru a menţine umiditatea unguentului, favorizează dispersarea substanţelor medicamentoase. Activitatea osmotică exagerată a PEG-urilor este considerată ca neajuns, deoarece duce la deshidratarea pielii. PEG-urile sunt incompatibile cu să-

rurile de argint, mercur, brom, iod, cu fenolul, rezorcina, timolul, inactivează unele antibiotice.

3. Excipienții difili conțin, ca regulă, emulgatori, substanțe hidrofobe şi apă purificată. Spre exemplu, la prepararea unguentelor cu iodură de potasiu sau cu sulf, se foloseşte aşa numitul „excipient consistent" având următoarea componență: vaselină - 60 părți, apă - 30 părți, emulgator T-2 10 părți. Vaselina şi emulgatorul T-2 se topesc prin amestecare la baie de apă, apoi se adaugă treptat apa fierbinte (temperatura 90-95°C) şi se amestecă până ce temperatura scade la 30°C. Amestecul se ține la frigider timp de 24 ore, la temperatura 3-5°C.

Amestecul vaselinei cu lanolină anhidră în raportul 9:1 (steril) prezintă un amestec tipic, folosit la prepararea unguentelor oftalmice.

3.2.4. Reguli de preparare a unguentelor

În procesul preparării unguentelor, pastelor şi linimentelor, o importanță biofarmaceutică deosebită au următorii factori: metodele de încorporare a substanțelor medicamentoase în excipienți: gradul de dispersie a substanțelor medicamentoase; alegerea excipienților şi substanțelor auxiliare.

1. Conform indicațiilor Farmacopeii, substanțele medicamentoase uşor solubile în excipienți hidrofobi (camfor, mentol, timol etc.) sau excipienți hidrofili (clorhidratul de efedrina, clorhidratul de etilmorfină, citratul de cupru etc.) se dizolvă în ele, rezultând unguente-soluții.

2. Substanțele medicamentoase uşor solubile în apă (sărurile alcaloizilor, bazele sintetice cu conținut de azot, protargolul, colargolul, tanina etc.) se încorporează în unguent sub formă de soluție. La asocierea soluțiilor apoase cu excipienți hidrofobi se obțin unguente-emulsii.

3. Substanțele medicamentoase insolubile atât în excipient, cât şi în apă (dermatol, streptocida insolubilă, oxid de zinc etc),

precum şi substanţele hidrosolubile prescrise în cantităţi mari se încorporează în excipienţi sub formă de pulberi foarte fine. Rezultă unguente-suspensii, la prepararea cărora un rol deosebit îl are selectarea corectă a lichidului auxiliar şi calcularea corectă a cantităţii optime a acestuia.

4. Prepararea unguentelor-suspensii constă în dispersarea fină a substanţelor medicamentoase solide, folosind efectul „despicării de pană" a lichidelor. Când substanţele medicamentoase sunt prescrise în cantităţi de până la 5% din masa unguentului, în calitate de substanţe auxiliare se folosesc: pentru excipienţi din grăsimi - uleiuri vegetale, pentru excipienţii din hidrocarburi - ulei de vaselină, pentru cei hidrofili - glicerol, apă, luate în cantităţi egale cu jumătate din masa substanţelor medicamentoase prescrise. Dacă substanţele medicamentoase sunt prescrise în cantităţi mai mari decât 5% din masa unguentului, se ia excipient topit în cantitate egală cu jumătate din masa substanţelor medicamentoase prescrise.

5. Substanţele medicamentoase solubile în apă (rezorcina, sulfatul de zinc) se includ în unguente sub formă de pulberi foarte fine, după mărunţire cu cantităţi mici de ulei vegetal sau vaselină, însă fără dizolvare sau triturare cu apă (excepţie - unguentele oftalmice, în procesul preparării cărora substanţele medicamentoase susnumite se dizolvă în apă). Atunci când concentraţia rezorcinei, sulfatului de zinc atinge în unguente 5 - 20% din masa acestora, se încorporează în excipient sub formă de suspensie, deoarece sub formă de soluţii concentrate ele afectează ţesuturile. În concentraţii de 1 - 2% substanţele sus-numite se încorporează în excipient sub formă de soluţii.

6. Extractele uscate şi moi, înainte de a fi amestecate cu excipientul, trebuie pulverizate cu cantităţi egale de amestec etanol-glicerol-apă (1:3:6), care asigură dizolvarea acestora.

7. Sărurile formate din acizi puternici şi baze slabe (clorhidratul de procaină, clorhidratul de pilocarpină, clorhidratul

de efedrina) se eliberează mai bine din unguent, fiind introduse sub formă de suspensii în excipienţi graşi, decât atunci când au fost încorporate sub formă de soluţii apoase în hidrocarburi. Substanţele medicamentoase formate din acizi slabi şi baze puternice (salicilat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu) se absorb mai uşor fiind încorporate după tipul suspensiilor în excipienţi hidrocarburi comparativ cu unguentele preparate pe grăsimi, când substanţele medicamentoase au fost încorporate după tipul soluţiilor.

8. Dacă în reţetă nu se indică concentraţia substanţei medicamentoase prescrise sub formă de unguent, ea se prepară de 10% (excepţie - substanţele medicamentoase toxice şi puternic active, concentraţia cărora trebuie să fie indicată neapărat).

3.2.5. Tehnologia unguentelor

Unguente omogene pe excipienţi hidrofobi (unguente aliaje).

La prepararea acestor unguente, componentele se amestecă pentru a obţine un produs omogen; ultimele pot avea consistenţă şi punct de topire diferite.

Atunci când componentele au aproape aceeaşi consistenţă moale, ele se amestecă de obicei la rece, prin triturare, cea mai simplă operaţie, care trebuie să dureze până se ajunge la omogenizarea amestecului. La triturare, produsul se adună de pe peretele mojarluui şi se amestecă bine, ca să se asigure din plin omogenizarea.

Când componentele au puncte de topire variate, amestecarea se efectuează la topire şi fluidificare, apoi treptat, în ordinea descrescândă a punctelor de topire, se adaugă celelalte componente. Amestecul fluid se aduce la mojar încălzit, se amestecă continuu (fără a încorpora aer!), până la răcire. Amestecarea continuă mai are şi scopul de a evita solidificarea componentelor cu punct de topire mai ridicat şi formarea grunjilor.

Exemplu 1: Rp.: *Cerae 5,0*
Paraffini solidum 10,0
Olei Persicorum 35,0
M. fiat ung.
D.S. Extern

Unguent-aliaj, care conține componente miscibile cu diverse puncte de topire. Punctul de topire a cerii este 63 - 65°C, a parafinei 50 - 57°C, iar a uleiului de caise lichid corespunde cu temperatura camerei. Într-o patentulă de porțelan se introduce ceara, care se topeşte la baia de apă, apoi se adaugă parafina. Amestecul topit se aduce la mojar, se adaugă la el uleiul de caise şi se amestecă până la răcire completă. Produsul finit are culoare galbenă-deschisă, este omogen, cu miros caracteristic de ceară. Se livrează în borcane de sticlă de culoare oranj şi se etichetează pentru uz extren, cu mențiunea „A se păstra la loc răcoros şi ferit de lumină".

Unguentele-soluții sunt constituite din componente reciproc solubile sau miscibile (soluții de camfor, benzocaină, mentol, timol etc. în grăsimi, precum şi hidrocarburi, aliaje ale acestora cu alți componenți). La acest grup de unguente se referă şi soluțiile de clorhidrat de procaină, clorhidrat de efedrina, clorhidrat de etilmorfină, sulfacil de sodiu, citrat de cupru, în unguente preparate pe excipienți hidrofili. Uneori substanța medicamentoasă se dizolvă într-un lichid volatil (cloroforom sau eter), iar soluția obținută se amestecă cu excipientul lipofil topit, apoi solventul volatil, care a servit ca intermediu pentru dizolvare, se înlătură prin încălzire şi amestecare.

Prepararea unguentelor-soluții este indicată pentru substanțele solubile în baza respectivă, în concentrație terapeutică. La unguentele preparate prin dizolvarea substanțelor active în bază la cald trebuie să se urmărească ca substanțele solide să nu cristalizeze la răcire. Cristalizarea poate avea loc din cauza unei tehnici defectuoase, cum ar fi răcirea rapidă, precum şi datorită concentrației exagerate de substanță activă, sau în perioada de conservare.

La adăugarea substanțelor medicamentoase solubile în excipientul topit se vor evita excesul de căldură şi încălzirea de lungă durată, pentru a nu provoca degradarea substanțelor. Dacă în formulă figurează şi substanțe insolubile, acestea se vor încorpora sub formă de pulbere fin divizată, în unguentul răcit.

Unele substanțe solubile determină reducerea consistenței bazelor în care se încorporează, dificultatea fiind rezolvată prin adaos de ceruri sau parafină, care ridică nivelul punctului de topire.

Exemplu 2: Rp.: *Camphorae 1,0*
Lanolini anhydrici 1,0
Vaselini 9,0
M.fiat ung.
D.S. Extern

Unguent-soluție, care conține substanță medicamentoasă cu miros specific, volatilă, solubilă în excipient. Lanolina anhidră şi vaselina se topesc împreună într-o patentulă de porțelan la baia de apă. Camforul se dizolvă în amestec prin încălzire uşoară şi se amestecă până la răcire (trebuie dizolvat la o temperatură care să nu depăşească 40 - 50°C, de preferință într-un vas închis, pentru a împiedica volatilizarea). Pentru a facilita dizolvarea camforului în baza de unguent, se poate recurge la pulverizarea lui cu alcool.

Unguentele extractive se obțin prin extragere, la baie de apă, a substanțelor active din produse vegetale sau animale, ultimele aflându-se în bază pentru unguent topită sau în ulei vegetal, aplicând macerarea.

Exemplu 3: Rp.: *Calendulae flores 15,0*
Spiritus aethylici 96 % - 10,0
Olei Helianthi 100,0
Cerae flavae 15,0
M.fiat unguentum
D.S. Extern

Unguent extractiv, în care excipienții au puncte de topire diferite. Florile de gălbenele fragmentate se umectează cu 10,0 g de alcool etilic 96 % şi se macerează timp de 7 zile cu ulei de floarea soarelui, apoi amestecul se încălzeşte timp de 3 ore la baia de apă. La extractul cald, strecurat, se adaugă ceară topită; unguentul se amestecă până la răcire.

Unguente cu conținut de tincturi:

Exemplu 4: *Rp.: Tincturae Eucalypti*
Tincturae Calendulae ana 20 ml
Sol. Dimexidi 50% - 10,0
Lanolini anhydrici 50,0
M.f.ung.
D.S. Tamponade vaginale după chimioterapie

Unguent-emulsie cu conținut de tincturi şi solvent neapos. Lanolina anhidră se trece la mojar şi se topeşte la baia de apă, la care treptat se adaugă tincturile şi soluția de dimexid, se emulsionează şi se amestecă până rezultă un unguent omogen.

Unguentele-suspensii se prepară prin triturarea minuțioasă a substanțelor medicamentoase în bază de unguent, de aceea se mai numesc triturate (lat. *trituratio - triturare, dispergare).* Gradul de dispersie al fazei solide trebuie să fie în aceste unguente cât mai mare, deoarece, proporțional cu el, creşte suprafața substanțelor medicamentoase şi, prin urmare, biodisponibilitatea şi efectul lor terapeutic (dimensiunea particulelor nu trebuie să depăşească 50 nm). Metodele de preparare a unguentelor-suspensii depind de cantitatea şi proprietățile substanțelor medicamentoase, precum şi de cele ale excipientului. Aceasta se referă la unguentele în componența cărora se prescriu substanțe medicamentoase insolubile în grăsimi şi în cantități neânsemnate de apă (oxid de zinc, furacilină, xeroform, sulf, acid salicilic, talc, sulfanilamide etc.). Acidul boric, tetraboratul de sodiu necesită la dizolvare o

cantitate mare de apă, de aceea se introduc în unguente după tipul suspensiilor:

Exemplu 5: Rp.: *Furacillini 0,2*
Olei Vaselini 0,6
Vaselini 99,2
M.fiat ung.
D.S. Extern

Unguent-suspensie, cu conținut de furacilină, substanță puternic activă, colorantă. Furacilina se triturează la mojar cu 0,6 g ulei de vaselină, se adaugă în 2-3 reprize vaselina.

Exemplu 6: Rp.: *Acidi salicylici 1,0*
Vaselini 50,0
M.fiat ung.
D.S. Extern

Unguent-suspensie, cu conținut de substanță anodină (acidul salicilic) insolubilă în grăsimi şi apă, în cantitate ce nu depăşeşte 5%. Acidul salicilic se triturează la mojar cu 0,5 g ulei de vaselină (jumătate din cantitatea acidului salicilic), apoi se adaugă 49,5 g de vaselină în două-trei reprize.

Unguente pe excipienți de emulsionare.

Exemplu 7: Rp.: *Mentholi 1,0*
Acidi salicylici 2,0
Acidi borici 5,0
Sulfuris praecipitati 10,0
Dimexidi 30,0
Lanolini anhydrici
Unguenti Flucinari ana 30,0
M.fiat ung. D.S. Extern

Unguent polifazic preparat pe excipient de emulsionare cu conținut de mentol, acizi salicilic şi boric, solubili în dimexid (unguent-emulsie), sulf precipitat, insolubil în dimexid şi excipient (unguent-suspensie). Pentru a emulsiona soluția de dimexid şi a obține un unguent stabil, o parte din lanolină anhidră (5,0 g) se substituie cu emulgator T-2 (5,0 g).

Mentolul, acizii salicilic şi boric se dizolvă în dimexid. La mojar, se dispersează sulful, se adaugă parţial soluţia substanţelor medicamentoase în dimexid. La baie de apă, în patentulă de porţelan, se topesc 5,0 g emulgator T-2 şi 25,0 g de lanolină anhidră, aliajul obţinut se trece în mojar. Soluţia de substanţe medicamentoase se emulsionează, apoi se adaugă la ea, în porţiuni mici, unguentul cu flucinar, amestecând până ce rezultă o masă omogenă.

Substanţele medicamentoase se prescriu în unguentele-suspensii în cantitate de la 5 până la 25%.

Exemplu 8: Rp.: *Ung.Sulfurici 15% - 30,0*
D.S. Extern

Unguent-suspensie, cu conţinut de substanţă medicamentoasă – sulful (insolubil în excipient şi apă). În mojarul încălzit, la baia de apă cu temperatura 50 - 60^{0}C, se introduce sulful precipitat, triturăndul în prezenţa a 2,5 g de vaselină topită. Triturarea fazei solide durează până la obţinerea unei paste fine omogene, apoi, în câteva reprize, se aduce la mojar restul de vaselină. Unguentul se amestecă periodic înlăturându-l cu spatula de pe pereţii mojarului şi pistil, până la obţinerea unei mase omogene galben-deschisă, cu miros caracteristic de sulf.

Exemplu 9 : Rp.: *Zinci oxydi_*
Gelatinae aa 5,0
Glyceroli 20,0
Aquae purificatae 20 ml
M.fiat ung.
D. S. Extern

Unguent-suspensie preparat pe excipient hidrofil (gelatină - glicerol), care formează ulterior un gel. Gelatina mărunţită se introduce în patentulă de porţelan şi se lasă în contact cu apa timp de 30—45 min, pentru gonflare. Se cântăresc 10,0 g de glicerol care se adaugă la gelatina turgesciată, încălzind până la dizolvare completă. Dacă este necesar, se adaugă apă până la masa 35,0 g. În mojar încălzit se dispergă 5,0 g de oxid de zinc cu 10,0 g de glicerol, Ia amestec se adaugă soluţia de gelatină (rezultă un gel alb elastic). Amestecul încălzit se trece în borcanul pentru livra-

re şi se etichetează pentru uz extern, cu mențiunile: „A păstra la rece", „A încălzi înainte de aplicare".

Pastele prezintă unguente-suspensii, cu conținut de 25—75% fază solidă dispersată într-un excipient gras sau hidrofil. În ele se prescriu diferite substanțe ca, de exemplu, oxid de zinc, amidon, carbonat de calciu, talc, acid salicilic etc. Ca excipienți se folosesc amestecuri de produse lipofile (ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc.) sau hidrofile (glicerogel de amidon, gelatină, hidrogel de metilceluloză etc).

Substanțele medicamentoase încorporate în paste posedă penetrație redusă comparativ cu cele preparate sub formă de unguente. Se folosesc aceste forme mai ales în tratamentul leziunilor acute cu tendință de formare a crustelor sau vezicularităților, precum şi atunci când sunt contraindicate unguentele anhidre!

Modul de preparare a pastelor este similar cu cel al unguentelor - suspensii. Pentru a obține forme farmaceutice uniforme, având în vedere conținutul sporit de substanțe medicamentoase în faza solidă, acestea trebuie încorporate sub formă de pulbere foarte fină, la mojar încălzit cu masa topită.

Exemplu 10: Rp.: *Acidi salicylici 2,0*
Zinci oxydi
Amyli
Vaselini ana 25,0
M.fiat ung.
D.S. Extern

Pastă cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile în excipient şi prescrise în cantitate ce depăşeşte 25%. Acidul salicilic pulverizat se amestecă cu oxid de zinc, se trece totul prin sită. Peste amestecul de pulberi, adus la mojar încălzit, se adaugă treptat o parte din vaselina topită, amidonul, apoi restul de vaselină topită, triturând până la omogenizare. Preparatul finit se ambalează respectiv şi se etichetează pentru uz extern. La prepararea lui se va evita folosirea spatulelor de metal.

Unguentele emulsii. Substanțele medicamentoase uşor solubile în apă şi insolubile în grăsimi se dizolvă într-o cantitate minimă de apă purificată, alcool etilic sau glicerol şi se dispersează în baza de unguent, în funcție de scopul terapeutic urmărit, sub formă de emulsie A/U sau U/A. Ele se incorporează respectând regulile de preparare a emulsiilor: se obțin separat cele două faze distincte, care se amestecă la o temperatură cuprinsă între 50°C şi 70°C. De regulă, substanțele medicamentoase se includ în amestec în faza când sunt solubile. Dacă cantitatea de lichid (tincturi sau extracte fluide) este prea mare şi poate rezulta un unguent lichefiat, se recurge la concentrarea acestuia prin încălzire la o temperatură care ar evita degradarea principiilor active.

Unguentele-emulsii de tipul A/U se prepară de obicei cu lanolină anhidră, care se ia în cantitate egală cu volumul soluției apoase rezultate. Cantitatea de solvent folosită la dizolvare se scade din masa excipientului, indicând acest lucru în rețetă.

După tipul emulsiilor, în componența unguentelor se introduc iodura de potasiu, difenhidramina, clorhidratul de procaină, taninul, protargolul, colargolul, lactatul de etacridină, extractele etc. Ultimele se dizolvă în amestec (alcool 1,0 g, glicerol 3,0 g, apă 6,0 g) şi se emulsionează în bază de unguent. În unguentele-emulsii substanțele active exercită acțiunea terapeutică mai rapidă comparativ cu cele din unguentele-suspensii.

Exemplu 11: Rp.: *Ung. Diphenhidramini 1%-30,0*
D.S. Extern

Unguent-emulsie cu conținut de substanță puternic activă – difenhidramina, uşor solubilă în apă şi insolubilă în excipient. Conform prevederilor farmacopeice, dacă în rețetă nu este indicată baza se ia vaselină, deoarece difenhidramina se dizolvă într-o cantitate minimă de apă, se ia şi lanolină anhidră pentru a emulsiona fază apoasă, masa apei şi a lanolinei se scade din masa totală a unguentului. Difenhidramina (0,3g) se dizolvă în 1,5 ml de apă

purificată, la care se adaugă treptat baza de unguent obținută prin topirea a 3,5 g de lanolină anhidră și 24,7g de vaselină.

Exemplu 12: Rp.: *Protargoli 1,0*
Glyceroli 1,0
Aquae purificatae 1,5
Lanolini anhydrici 3,0
Vaselini ad 10,0
M. f. ung.
D.S. Extern

Unguent-emulsie cu conținut de substanță coloidală și lanolină în calitate de emulgator.

Protargolul se triturează la mojar cu glicerol și apă purificată, după dizolvare se emulsionează cu lanolină anhidră, apoi se amestecă cu vaselină sau aliajul lanolină anhidră - vaselină.

Unguentele polifazice prezintă sisteme complexe din mai multe faze: soluții-suspensii, suspensii-emulsii etc.

Exemplu 13: Rp.: *Diphenhidramini*
Benzocaini ana 1,2
Zinci oxydi 1,6
Ung. Synaflani 10,0
Lanolini 20,0
M.fiat ung.
D.S. Extern

Unguent polifazic, cu conținut de substanțe puternic active (difenhidramina și benzocaina). Benzocaina se incorporează în unguent după tipul soluției, difenhidramina după tipul emulsiei, oxidul de zinc după tipul suspensiei. Benzocaina se dizolvă în lanolina topită (14,0 g). La mojar se tritutează oxidul de zinc cu o parte din excipientul topit. Difenhidramina se dizolvă în cantitatea de apă calculată (6 ml) și se emulsionează cu restul de excipient topit. Amestecurile se unesc și se adaugă unguentul de sinaflan în porțiuni mici până la omogenizare. Preparatul finit se ambalează respectiv și se etichetează pentru uz extern.

3.2.6. Controlul calității *(conform prevederilor FR. X.)*

Descriere. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen şi să prezinte culoarea şi mirosul caracteristice componentelor.

Omogenitate. Unguentul întins în strat subțire pe o lamă de sticlă şi examinat cu lupa (4,5 x) nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 100 μm.

pH-ul unguentelor trebuie să fie cuprins între 4,5 şi 8,5; se determină potențiometric.

Masa totală pe recipient. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute de DAN.

Sterilitate. în cazul unguentelor sterile se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității" (FR. X.).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale de DAN.

Devieri admise la masa unguentelor, cremelor, gelurilor (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006).

Masa declarată, g	Devieri admise, %
Până la 5,0 inclusiv	± 15,0
De la 5,0 la 10,0 inclusiv	± 10,0
De la 10,0 la 20,0 inclusiv	± 8,0
De la 20,0 la 30,0 inclusiv	± 7,0
De la 30,0 la 50,0 inclusiv	± 5,0
Peste 50,0	± 3,0

Devieri admise în masa substanţelor active în formele medicamentoase semisolide (unguente, creme, geluri) (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006).

Masa declarată, g	Devieri admise, %
Până la 0,02 inclusiv	± 20,0
De la 0,02 la 0,1 inclusiv	± 15,0
De la 0,1 la 0,2 inclusiv	± 10,0
De la 0,2 la 1,0 inclusiv	± 7,0
De la 1,0 la 5,0 inclusiv	± 5,0
Peste 5,0	± 3,0

3.3. Supozitoare

3.3.1. Definiţie. Generalităţi

Supozitoarele (Suppositoria) sunt forme farmaceutice solide la temperatura camerei şi semisolide după administrare, care conţin doze unitare din una sau mai multe substanţe active dispersate sau dizolvate în excipienţi; sunt destinate administrării pe cale rectală,vaginală sau uretrală (Eur. Ph., FR. X). Substanţele medicamentoase din supozitoare pot avea atât acţiune sistemică cât şi locală.

Dozele terapeutice maxime pentru substanţele toxice şi pentru cele puternic active sunt aceleaşi cu cele folosite în cazul substanţelor medicamentoase administrate intern.

Clasificarea supozitoarelor.

În funcţie de structura şi caracteristicile organismului, supozitoarelor li se dau forme geometrice si dimensiuni respective.

Supozitoare rectale (supozitoare) au formă cilindro-conică sau de torpilă, diametrul bazei de 8-10 mm, lungimea de 20-30 mm şi masa de 2-3 g pentru adulţi şi 1-2 g pentru copii care trebuie să fie indicată în reţetă (FR. X). Dacă medicul nu menţionează masa supozitorului în prescripţie aceasta ar trebui să fie de 3,0 g, iar pentru copii se cere de indicat neapărat.

Supozitoare vaginale (ovule) au formă sferică sau ovoidală cu masa de 2-4 g (ovulele preparate cu unt de cacao sau cu grăsimi semisintetice neutre) şi masa de 5-12 g (ovulele preparate cu masă gelatinoasă). Dacă masa nu este mentionată, atunci ar trebui să fie de 4.0 g.

Supozitoare uretrale (bujiuri), au formă de cilindri ascuţiţi la un capăt, lungimea de 5-10 cm,diametrul de 2-7mm şi masa de 2-3 g (FR.X). Mărimea lor trebuie să fie întotdeauna specificată în reteţă şi depinde de masa lor.

Cerinţe pentru supozitoare. Calitatea necesară a supozitoarelor este condiţionată de următoarele cerinţe:

- Toate supozitoarele trebuie să aibă duritate suficientă pentru a permite depăşirea rezistenţei ţesuturilor şi a sfincterelor, de altfel, ele sunt deformate, iar utilizarea lor este imposibilă.
- Supozitoarele, preparate pe baze liposolubile (unt de cacao, gliceride semisintetice neutre etc.) trebuie să se topească în cel mult 30 minute, iar cele preparate cu baze hidrosolubile (masa gelatinoasă, amestec de polietilenglicoli) trebuie să se dizolve în cel mult o oră.
- Supozitoarele trebuie să elibereze uşor substanţele medicamentoase încorporate în ele. Această calitate depinde de proprietăţile bazelor, utilizate pentru prepararea supozitoarelor şi modul de încorporare a substanţelor medicamentoase in bază. Uşor eliberează ingredientele active bazele hidrofile (cu excepţia de macrogoli), datorită faptului că acestea sunt disponibile să se dizolve în secreţiile mucoaselor. Din bazele hidrofobe eliberarea substanţelor medicamentoase este mai lentă. La prepararea de supozitoare ar trebui să fie menţionat faptul că la încorporarea substanţelor medicamentoase în compoziţia acestor formulări sub formă de soluţii apoase sunt absorbite mult mai usor şi au un efect local mai rapid decât dacă sunt introduse în stare uscată.

- Supozitoarele trebuie să aibă aceeasi formă, masă omogenă, determinată vizual pe o secţiune lipsită de incluziuni, porţiuni de bază, precum şi alte incluziuni de particule de diferite culori, paiete cristaline, prezenţa unui ax de aer este acceptabilă. Abaterile în masa a supozitoarelor sunt indicate în FR. X.

La indicaţiile medicului se pot folosi şi substanţe auxiliare (diluanţi, adsorbanţi, agenţi tensioactivi, conservanţi antimicrobieni potriviţi).

Metodele de prescriere a supozitoarelor

Sunt 2 modalităţi de prescriere a supozitoarelor:

- substanţele medicamentoase şi excipientul se prescriu în doză calculată pentru un singur supozitor sau globulă, indicându-se numărul care trebuie preparat;
- substanţele medicamentoase şi excipientul se prescriu în doza calculată pentru masa totală, indicându-se câte supozitoare sau globule trebuie preparate din această masă.

Exemplu 1: Rp.: *Platyphyllini hydrotartratis 0,003*
Procaini hydrochloridi 0,15
Extr. Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,02
Butyri Cacao 1,5
M. f. suppositorum rectale
D. t. d. N 10
S. Extern, seara câte un supozitor.

Exemplu 2: Rp.: *Platyphyllini hydrotartratis 0,03*
Procaini hydrochloridi 1,5
Extr. Belladonnae 0,15
Papaverini hydrochloridi 0,2
Butyri Cacao 15,0
M. f. suppositoria rectalia N 10
D. S. Extern, seara câte un supozitor.

Metoda a doua de prescriere se foloseşte mai rar. Bujiurile se prescriu în reţete asemănător supozitoarelor rectale, cu deosebirea că se specifică cantitatea excipientului şi dimensiunile bujiurilor de preparat.

Exemplu 3: Rp.: *Furacillini 0,003*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacillus longitudinae 3 cm et diametro 0,5 mm
D.t.d. Nr. 10
S. Extern, un bujiu de 2 ori/zi.

3.3.2. Baze pentru supozitoare

Supozitoarele şi formele farmaceutice din acelaşi grup conţin substanţe medicamentoase şi baze de supozitoare sau excipienţi. Ultimii trebuie să fie:

- indiferenţi chimic şi farmacologic;
- compatibili cu substanţele medicamentoase;
- stabili (grad mic de activitate, cifra de iod scăzută);
- ainfluenţi la agenţii atmosferici (să nu râncezească);
- cu diferenţa dintre punctul de topire şi cel de solidificare cât mai mică, iar în cazul excipienţilor hidrosolubili să se dizolve sau să se disperseze repede la locul de administrare;
- cu adeziune mică faţă de formele metalice şi de masă plastică;
- cu capacitate de a încorpora apa: resorbanţi adecvaţi de substanţe active dependent de efectul terapeutic scontat;
- conservanţi buni.

Excipienţii sunt selectaţi dependent de proprietăţile substanţelor medicamentoase, solubilitatea lor în apă sau grăsimi, gradul de polaritate, acţiunea şi scopul terapeutic, miscibilitatea cu substanţe medicamentoase, posibilitatea de a asigura dispersarea tuturor componentelor. Ei pot fi grupaţi în funcţie de origine (naturali, semisintetici, sintetici) şi polaritate (nepolari sau lipofili şi polari sau hidrofili).

Excipienţi lipofili. Ca baze pentru prepararea supozitoarelor sunt folosite grăsimi naturale, precum şi derivaţi ai acestora, modificaţi prin sinteză parţială sau unele produse sintetice.

Untul de cacao (Butyrum Cacao, Oleum Cacao) este o grăsime de origine vegetală, obţinută prin presarea la cald a seminţelor decorticate şi prăjite de Theobroma Cacao. Din punct de vedere chimic, prezintă un amestec de gliceride ale acizilor oleic (39%), palmitic (24%), stearic (35%), linoleic şi 2%, de alţi acizi, având masă omogenă solidă, de culoare gălbuie, cu miros aromatic slab de cacao şi gust plăcut. Poseda densitate între 0,940 si 0,970 g/cm^3, indicii: de aciditate - cel mult 2,25, de iod – 32 - 38. de saponificare – 188 - 200. La temperatura de 25°C untul de cacao se înmoaie, la 32 - 35°C - se topeşte; trecerea din stare solidă în lichidă la încălzire este aproape bruscă. Acest excipient îşi păstrează starea lichidă până la temperatura de 22 - 25°C, particularitatea aceasta prezentând dificultăţi la prepararea supozitoarelor prin topire şi turnare.

Excipientul dat, când este încălzit peste temperatura critică de 37°C (numită de tranziţie sau Caldwell), suferă modificări în structura internă cristalină, rezultând forme izomere cu puncte de topire şi solidificare diferite. Untul de cacao conţine cantităţi mici de esteri ai acizilor graşi nesaturaţi, datorită cărora râncezeşte mai greu comparativ cu alţi excipienţi. El posedă consistenţă solidă la temperatura camerei şi se topeşte uşor producând amestecuri plastice, poate fi uşor modelat, se pretează la prelucrarea supozitoarelor manual, prin presare sau topire şi turnare în tipare. Acest excipient nu emulsionează apa şi nu este emulsionat de lichidele din organism. Capacitatea de emulsionare însă poate fi ameliorată prin adăugarea agenţilor emulsivi.

Dacă e păstrat la aer, untul de cacao devine albicios. Mărunţit, se conservă mai greu decât în bloc, deci e de dorit să fie mărunţit nemijlocit înainte de folosire ca excipient la prepararea supozitoarelor.

Untul de cacao este compatibil cu multe substanţe medicamentoase, care pot fi încorporate în excipient dependent de proprietăţile lor fizico-chimice. Substanţele insolubile, în funcţie de cantităţi, pot modifica punctul de topire al untului de cacao, iar cantităţile exagerate de substanţă solidă insolubilă duc la schimbări în consistenţa şi rezistenţa mecanică a supozitoarelor, făcându-le fragile. Lichidele insolubile sau nemiscibile (apă, soluţii apoase, uneori glicerol, alcool) modifică plasticitatea untului de cacao, masa lui devenind fragilă, sau duc la separarea lor din sistemul dispers. Inconvenientele se înlătură prin adăugarea unor cantităţi mici de emulgator de tipul A/U (ex.: lanolina) sau a uleiului de ricin.

Punctul de topire şi de solidificare a untului de cacao scade la asocierea cu alte grăsimi, unele substanţe liposolubile (camfor 8 - 10%, fenol 3 - 4%, cloralhidrat 8 - 10%, mentol 10 - 15%, anestezină 0,5 - 1%), ceară, cetaceu etc. Conţinutul de 3% ceară duce la un eutectic cu punctul de topire sub 30°C, iar de 5% face ca acesta să crească peste 37°C. Practic, ceara se foloseşte în proporţia 3 - 6%, cetaceul 20 - 28%. Asocierea untului de cacao cu uleiuri vegetale (excepţie - uleiul de ricin) nu este recomandabilă, deoarece grăsimile enumerate rîncezesc uşor, excipientul devenind iritant.

Gliceride semisintetice. Reprezintă grupa cea mai importantă dintre bazele de supozitoare moderne, lipofile. Sunt oficializate in majoritatea farmacopeelor actuale sub diferite denumiri: *Adeps solidus, Adeps neutralis, Massa ad suppositoria, Massa Estearinica,* etc. Sunt produse constituite din amestecuri de mono- şi trigliceride ale acizilor grasi saturaţi, obtinute din uleiuri vegetale în special de nuca de cocos şi palmier, care au un conţinut ridicat de acid lauric.

Aceşti excipienţi sunt produşi sub diferite denumiri comerciale: Wecobee®; Dehidag ®; Witepsol®, Suppocire® şi altele. De exemplu Suppocire® este o grăsime solidă semisintetică ob-

ţinută în rezultatul inter-esterificării sau esterificării directe a acizilor graşi şi este constituită din amestec de $C_{12} - C_{18}$ trigliceride. Este excelent tolerat de mucoase, nu este toxic şi nu are proprietăţi iritante. Datorită proprietăţilor sale, uşor şi eficient eliberează substanţele medicamentoase. Este inert chimic şi compatibil cu majoritatea substanţelor. Substanţele medicamentoase uşor sunt dispersate în acestă bază. Este lipsit de polimorfism fizic şi risc de oxidare. Există mai multe tipuri, care se deosebesc după valorile temperaturilor de topire: AI - 33,0 – 35,5^{0}C ; A - 34,0 – 37,0 ^{0}C ; B - 36,0 – 38,5^{0}C ; C - 37,0 – 41,0 ^{0}C ; D - 42,0 – 45,0^{0}C.

Excipienţi hidrofili. Exigenţele principale faţă de excipienţi hidrofili sunt de a se dizolva în secreţiile rectului şi de a nu irita mucoasele. Viteza de absorbţie a substanţelor medicamentoase din excipienţi hidrosolubili este cu mult mai mare, iar efectul terapeutic mai prompt, comparativ cu cele din supozitoarele cu excipienţi graşi.

Glicerogelul de gelatină (Masa gelatinosa) este alcătuit din gelatină, glicerol şi apă. Produsele lui sunt hidrofile, solubile în apă, formele farmaceutice obţinute cu ele se dizolvă sau dezagregă repede în lichidele din organism. În raport cu bazele grase, glicerogelurile au soliditate mecanică redusă, însă, datorită elasticităţii, pot fi administrate uşor. Ele pot fi contaminate de microorganisme, de aceea, pentru conservare li se adaugă conservanţi. Gelatina formează gelul acestui excipient, iar glicerolul şi apa sunt cuprinse în reţeaua ultimului. Glicerolul reţine apa în gel, împiedicând uscarea acestuia.

Formulele după care se prepară glicerogelul de gelatină diferă prin proporţiile de gelatină, glicerol şi apă. Dacă medicul n-a indicat părţile componente, excipientul se prepară în corespundere cu Farmacopeea, după următoarea prescripţie: gelatină medicinală 2,0 g, glicerol 10,0 g, apă 4,0 g. Pentru a grăbi îmbibarea gelatinei şi formarea glicerogelului, se foloseşte apă încălzită la 35 - 40°C, spuma formată la încălzire se înlătură.

Dacă la amestecare se încorporează în glicerogel bule de aer, el capătă aspect opac. Încălzirea de lungă durată a lui, asocierea substanțelor acide sau a cantităților mari de electroliți duce la micşorarea capacității de gelificare şi a vâscozității. Glicerogelul de gelatină este higroscopic, poate fi contaminat cu microorganisme, diminuează activitatea bactericidelor şi antisepticelor. Substanțele medicamentoase în majoritatea cazurilor se asociază bine cu glicerogelul de gelatină (se dizolvă într-o mică porțiune de apă, apoi soluția se încorporează în excipient). Îmbibarea gelatinei cu soluții apoase de substanțe medicamentoase nu este indicată, deoarece ultimele pot provoca scăderea capacității de îmbibare a gelatinei şi modificări în stuctura gelului.

Excipientul în care s-au încorporat substanțele medicamentoase, se triturează încălzit până la omogenizare (eventual, până la emulsionare), apoi se toarnă în tipare. Substanțele medicamentoase solide insolubile se pulverizează foarte fin şi se dispersează sub formă de suspensie în glicerogel uşor încălzit. Glicerogelul de gelatină nu se asociază cu substanțele medicamentoase, cu care reacționează gelatina (tanine, metale grele etc.).

Glicerogelul de săpun-glicerol (sau de stearat de sodiu) se prepară după următoarea prescipție farmacopeică (F.R.) prin saponificarea a 88,0 g cu carbonat de sodiu anhidru (2,0 g) şi stearină (10,0 g), după încetarea formării de dioxid de carbon şi dispariția spumei masa se toarnă în tipare, astfel ca fiecare supozitor să conțină 3,0 g glicerol. Glicerogelul este foarte higroscopic. Ca regulă, este folosit fără adaos de substanțe medicamentoase, în calitate de remediu laxativ, capabil să provoace peristaltica reflexă a intestinului.

Excipienți polietilenglicolici au fost descrişi anterior la compartimentul „unguente". Ei pot avea nu numai consistență moale, dar şi solidă. Excipienții solizi se caracterizează prin solubilitate în secrețiile mucoaselor, lipsă de toxicitate. Fiind stabili la păstrare, ei nu prezintă mediu favorabil pentru dezvoltarea florei microbiene şi sunt lipsiți de multe inconveniente proprii

excipienţilor graşi. Actualmente, în calitate de excipienţi se folosesc amestecurile: PEG-4000 (supozitoare cu ihtiol), PEG-4000 şi PEG-400, în raport 9:1 (pentru prepararea supozitoarelor cu substanţe medicamentoase solide); PEG-400, 1500, 2000 etc, în raporturi diferite.

Exemple de baze de supozitor polietilenglicolice:

- PEG 1450 (30%) + PEG 8000 (70%);
- PEG 300 (60%) + PEG 8000 (40%);
- PEG 300 (48%) + PEG 6000(52%);
- PEG 1000 (95%) + PEG 3350 (5%);
- PEG 1000 (75%) + PEG 3350 (25%);

Vom menţiona faptul că, PEG formează un şir de incompatibilităţi cu compuşii argintului, cu bromizi, iodizi, antibiotice, fenoli, sulfanilamide etc. Polietilenglicolii se dizolvă de asemenea lent şi parţial, condiţionând deshidratarea şi iritând mucoasa rectală.

3.3.3. Reguli de preparare a supozitoarelor

Conform Farmacopeii, dozele substanţelor medicamentoase toxice şi puternic active incluse în supozitoare se verifică comparându-le cu dozele maxime de adminstrare orală. Rezultă deci că nu se face o deosebire dintre dozele unice şi cotidiene la formele farmaceutice administrate pe cale orală şi rectală, fapt ce prezintă un pericol dublu: în primul rând pot fi depăşite dozele maxime, deoarece unele substanţe medicamentoase (clorhidratul de morfina, sulfatul de atropină, digitoxina, derivaţii pirazolonei, clorhidratul de adrenalină etc.) administrate rectal se absorb cu viteză şi intensitate ce depăşesc parametrii respectivi la administrare pe cale bucală. În rândul doi, uneori dozele prescrise pot fi insuficiente, ca şi în cazul eritromicinei, eufilinei, cloramfenicolului etc., care administrate rectal se absorb lent. Prin urmare, alegerea dozelor substanţelor medicamentoase trebuie individualizată în cazuri concrete pentru orice substanţă medicamentoasă administrată rectal.

Reguli de încorporare a substanțelor medicamentoase în excipienți.

Amestecarea componentelor în supozitoare are drept scop dispersarea lor uniformă şi obținerea unei mase cu aspect omogen. Modul de încorporare a substanțelor în excipient influențează viteza de cedare şi resorbție a acestora. Distingem următoarele procedee de introducere a substanțelor medicamentoase în excipienți:

- Substanțele medicamentoase solubile în grăsimi (fenol, cloralhidrat, fenilsalicilat, timol, mentol, vitamine etc.) se măruntesc cu excipientul sau se dizolvă în exipient topit, dar după dizolvarea substanțelor medicamentoase în excipient supozitoarele pot fi preparate numai prin turnare.
- Substanțele medicamentoase solubile în apă (sărurile alcaloizilor, clorhidrat de procaina, protargol, colargol etc.) se dizolvă prealabil în cantități minime de apă, procesul favorizând repartizarea cantităților mici de substanță medicamentoasă în excipient, precum şi resorbția sau acțiunea locală a substanțelor respective;
- Atunci când substanțele medicamentoase se prescriu în cantități mari sau când necesită la dizolvare cantități considerabile de solvent, ele se triturează minuțios cu apă, fiind încorporate în excipient după tipul suspensiilor. Excepție fac protargolul şi tanina, care, independent de cantitățile prescrise, se introduc în excipient sub formă de soluție apoasă sau de amestec apă-glicerol (în caz contrar, nu manifestă acțiune terapeutică). Cantitatea de solvent nu trebuie să depăşească 50—60% din masa de emulsionare a excipientului, astfel ca amestecul să nu se înmoaie;
- Substanțele medicamentoase insolubile în apă şi excipient (xeroform, dermatol, subnitrat de bismut, streptocida etc.) se introduc în excipient sub formă de pulberi foarte

fine, fapt ce condiționează un contact mai pronunțat cu țesuturile organismului și, prin urmare, acțiune terapeutică scontată. Operația de dispersare a substanțelor medicamentoase insolubile în apă depinde de cantitatea prescrisă. Bunăoară, dacă ele sunt indicate în rețetă în cantități mici, atunci se dispersează cu câteva picături de ulei de migdale sau de caise, apoi se amestecă cu excipient răzuit. Dacă însă substanțele medicamentoase sunt prescrise în cantități mari, ele se triturează cu o porțiune excipient fin răzuit;

- Lichidele vâscoase (ihtiol, vinilin, petrol de Naftalan etc.) se dispersează în excipient ușor fluidificat prin încălzire, amestecând atent, ca să nu se încorporeze aer. Aproape de solidificare, masa se toarnă în tipare. La prepararea manuală a supozitoarelor excipientul nu trebuie încălzit;
- Extractele uscate și dense se introduc în componența excipientului numai amestecându-le prealabil cu cantități egale de amestec etanol – glicerol - apă (1:3:6);
- La prepararea supozitoarelor pe excipienți de glicerogel de gelatină substanțele medicamentoase se dizolvă sau se triturează cu o mica parte de apă sau de glicerol pentru prepararea supozitoarelor;
- În cazul în care, baza pentru supozitoare nu este specificată în prescripție, se ia untul de cacao (FR. X.). Untul de cacao se marunțește cu o răzătoare sau cu dispozitive pentru marunțirea bazelor solide. Pentru a facilita acest proces acestea sunt inițial păstrate la frigider (se mărește fragilitatea și se măcinează mai ușor).

Prepararea supozitoarelor

Există trei procedee principale de preparare a supozitoarelor: modelare manuală, topire și turnare în tipare, presare în dispozitive speciale, toate operațiile necesitând a fi efectuate în condiții de igienă și aseptică.

Modelarea manuală se aplică numai în cazul unui număr limitat de excipienţi, obişnuit în cazul excipienţilor graşi (nu şi în cazul glicerogelului). Metoda cuprinde următoarele etape:

- amestecarea excipientului cu substanţele active;
- rularea şi modelarea magdaleonului;
- divizarea magdaleonului;
- modelarea în globule;
- modelarea conului sau calotei ovoide;
- ambalarea supozitoarelor.

Excipientul se mărunţeşte prealabil fin prin răzuire, apoi se amestecă cu substanţele medicamentoase în mojar de porţelan după regulile în vigoare. Amestecul se malaxează până la o masă plastică, omogenă, care se înlătură uşor de pereţii mojarului. Pentru a-i comunica plasticitatea necesară, se adaugă lanolină anhidră în cantitate de 0,05 - 0,15 g la un supozitor cu masa de 3,0 g, condiţionând totodată, adsorbţia substanţelor medicamentoase de mucoasa rectală.

Dacă sunt prescrise substanţe dense, masa pentru supozitoare se obţine, ca regulă, fără lanolină. Ea se adună folosindu-se de hârtie pergaminată, apoi se trece din mojar pe placă de sticlă sau masă plastică. Hârtia de filtru în acest caz nu se foloseşte, dat fiind că poate absorbi soluţiile medicamentoase dispersate în excipient şi ceda fibre de celuloză, care vor irita mucoasa.

Amestecul se rulează apoi cu spatula sau rigla, dându-i formă de magdaleon cilindric sau patrulateral, placa de rulare fiind învelită prealabil în hîrtie pergaminată.

Magdaleonul se fragmentează cu cuţitul pilularului în porţiuni egale la număr cu cantitatea de supozitoare de preparat, apoi fiecare din ele se modelează sub formă de sferă, iar în caz de preparare a supozitoarelor rectale acestora li se comunică formă conică sau de torpilă, folosindu-se de o placă înclinată sub un unghi de aproximativ 30°.

Exemplu 4: Rp.: *Extracti Belladonnae 0,015*
Procaini hydrochloridi 0,02
Benzocaini 0,2
Butyri Cacao q. s.
U. f. suppositorium
D. t. d. N 10
S. Extern, câte un supozitor de 2 ori/zi în rect.

Prescripția dată prezintă supozitoare rectale polifazice, cu conținut de substanțe puternic active solubile în apă (extract de mătrăgună, clorhidrat de procaină) şi în grăsimi (benzocaină). Medicul n-a indicat masa unui supozitor, prin urmare ea trebuie să fie egală cu 3,0 g. Untul de cacao se ia în lucru în cantitățile: 30,0 - (0,15 + 0,2 + 2,0) = 27,65 g (când folosim extractul de mătrăgună dens) sau 30,0— (0,3 + 0,2 + 2,0) = 27,50 g (când se foloseşte exract uscat). În mojar se introduc 0,15 g extract dens sau 0,30 g extract uscat de mătrăgună (1:2) şi se dispersează cu o cantitate egală de amestec alcool-apă-glicerol în care se dizolvă 0,2 g de clorhidrat de procaină. Amestecul rezultat se emulsionează cu 0,5 g - 1,0 g lanolina anhidra, apoi se amestecă cu 2,0 g de pulbere foarte fină de benzocaină şi se adaugă, în câteva reprize, unt de cacao răzuit.

Amestecul omogen al componentelor se malaxează la mojar până devine plastic. Deosebit de important e modul de malaxare, care se realizează prin apăsarea treptată a pistilului până la obținerea unei mase omogene ce poate fi îndepărtată uşor de pe pereții mojarului. Se verifică omogenitatea prin secționarea masei cu un cuțit: amestecul nu trebuie să fie pătat sau marmorat. Masa obținută se adună cu hârtie pergaminată, se cântăreşte, se trece pe placă de sticlă, se notează pe rețetă sau signatură cu scopul de a prepara ulterior supozitoare de mărime egală. Lungimea magdaleonului se stabileşte folosind cuțitele pilularului: apăsând uşor cu cuțitul asupra magdaleonului format, se fac adâncituri corespunzător numărului de supozitoare de preparat. Magdaleonul

se taie apoi cu un cuţit cu lamă subţire în 10 segmente egale, care se modelează sub formă de sferă, căreia i se comunică formă de con sau de torpilă. Supozitoarele finite trebuie să fie uniforme şi să aibă aceeaşi masă. Fiacare supozitor se ambalează în hârtie pergaminată sau de celofan, apoi în cutie pliantă de carton.

Exemplu 5: Rp.: *Chinini hydrochloridi 0,3*
Acidi borici
Tannini ana 0,1
Olei Cacao q. s.
U. f. globulus vaginalis
D. t. d. N10
S. Extern, cite un ovul în vagin, pe noapte.

Prezintă globule vaginale cu conţinut de clorhidrat de chinină solubil în apă, acid boric parţial solubil în apă, şi tanina, care se introduce în supozitoare numai dizolvată. Pentru prepararea ovulelor se vor lua 35,0 g unt de cacao. Tanina, după cum s-a menţionat, se va încorpora în excipient numai sub formă de soluţie apoasă, altfel, efectul terapeutic scontat va fi ratat.

Solubilitatea clorhidratului de chinină şi a acidului boric este limitată (1:30 şi respectiv -1:25), de aceea substanţele medicamentoase se introduc în excipient sub formă de pulberi fine. Apoi 1,0 g de tanină se dizolvă într-o cantitate mică de apă şi se emulsionează cu 0,5 g lanolina anhidra, se adaugă la ea amestecul pulberilor triturate fin şi, în porţiuni mici, untul de cacao. Se malaxează, se modelează magdaleonul, din care se obţin ulterior 10 ovule. Preparatul finit se eliberează în cutii, fiecare ovul învelit în celofan. Se păstrează la loc răcoros, fără umiditate.

Modelarea bujiurilor.

Exemplu 6. : Rp.: *Protargoli 0,2*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacilli N 4 longitudine 4 cm et crassitudine 0,3 cm
D. S. Extern

Forma farmaceutică prezintă bujiuri cu conținut de substanță coloidală fotosensibilă care se încorporează în masa bujiurilor numai sub formă de soluție. Cantitatea excipientului se calculează după formula masei cilindrului:

$m_s = 3,14 \times (d/2)^2 \times n \times 1 \times p_s$, *în care*

m_s - cantitatea necesară de excipient, g;
d - diametrul bujiului, cm;
l - lungimea bujiului, cm;
n - numărul de bujiuri;
ρ_s - densitatea untului de cacao 0,95 g/ cm^3.

Avem, deci: $m_s = 3,14 \times (0,3/2)^2 \times 4 \times 4 \times 0,95 = 1,06$ g

Protargolul se încorporează în excipient în stare dizolvată (se triturează cu apă sau câteva picături de glicerol). Amestecul se emulsionează cu lanolină anhidră, se adaugă în porțiuni mici unt de cacao răzuit. Prin modelare manuală, se prepară din masa rezultată 4 bujiuri, fiecare cu diametrul 3 mm şi lungimea 4 cm. Bujiurile obținute se livrează în cutii. Se păstrează la loc răcoros şi fără umiditate.

Turnarea în tipare. Supozitoarele preparate prin topire şi turnare prezintă sisteme multilateral disperse libere, cu mediu de dispersie solid. Prin această metodă se prepară supozitoare cu excipienți grişi şi hidrosolubili: excipientul se topeşte, substanțele medicamentoase se amestecă cu excipientul topit după regulile indicate, masa topită semirăcită se toarnă în tipare speciale (sistemele disperse se amestecă continuu până la momentul turnării în tipare, evitând astfel separarea fazelor).

Prin încălzire, excipientul îşi modifică vâscozitatea: când temperatura depăşeşte 40°C substanțele medicamentoase solide parțial sedimentează, iar la 60—70°C separă şi sedimentează integral.

Tiparele de turnat sunt confecționate din metal (aramă, inox), polistirol, fiind alcătuite din două plăci cu alveole ce prezintă jumă-

tăţi de supozitor, la suprapunerea cărora rezultă supozitor integral. Plăcile formelor se fixează cu şuruburi, clame şi şuruburi sau alte dispozitive, tiparele având diferite volume ale matriţei pentru supozitoare. Înainte de turnarea supozitoarelor, tiparele bine răcite se lubrifiază: tiparul răcit grăbeşte solidificarea amestecului şi ajută la menţinerea omogenităţii lui, iar lubrifiantul formează la suprafaţa tiparului un film fin care evită aderarea masei la tipar.

Metoda de topire şi turnare în tipare este folosită des, deoarece pot fi turnaţi mai mulţi excipienţi, mai ales substituenţi ai untului de cacao. Ea este practică şi igienică, oferă posibilitatea de a obţine forme medicamentoase uniforme ca mărime, cu aspect exterior corect şi îngrijit, dozare precisă. Dezavantajul ei constă în faptul că poate provoca separarea fazei disperse din excipient, afectând omogenitatea masei, procedeul fiind inaplicabil în cazul substanţelor medicamentoase termolabile.

Masa supozitoarelor şi globulelor obţinute prin turnare depinde de dimensiunile cavităţilor tiparelor, precum şi de densitatea excipientului şi substanţelor medicamentoase prescrise în componenţa lor. Cunoscând masa supozitorului obţinut din fiecare tipar, se calculează cantitatea masei astfel încât cantitatea sumară a excipientului şi a substanţei medicamentoase să fie egală cu masa supozitorului obţinut în tipar. În calcule se utilizează aşa numiţii factori de dislocuire *f*, care se obţin din raportul dintre densitatea excipientului faţă de densitatea substanţei active. Spre exemplu, densitatea fenobarbitalului este de 1,300 g/cm^3, iar a untului de cacao —0,950 g/cm^3. Factorul va reieşi, deci, din expresia: f = 0,950/1,300 = 0,71. Rezultă că, 1,0 g de fenobarbital dislocuieşte 0,71 g unt de cacao.

Factorii de dislocuire sunt indicaţi în literatura de specialitate. Cea „continentală", de exemplu, defineşte factorul de dislocuire (f.c) drept cantitatea de excipient (g) dislocuită de 1,0 g substanţă, iar factorul de dislocuire anglo-saxon (f.a.s.) este cantitatea de substanţă activă (g) care dislocuieşte 1,0 g excipient. Valoarea numerică a factorului de dislocuire este de obicei mai mică decât 1,0 în literatura continentală, iar în cea anglo-saxonă - mai mare de 1,0 (Anexa 13).

Din tabel reiese că *f.c.* pentru fenobarbital constituie 0,71, iar *f.a.s.*- 1,40 (1,0 g fenobarbital va dislocui 0,71 g unt de cacao, iar 1,0 g unt de cacao va fi dislocuit de 1,4 g fenobarbital). Pentru a calcula cantitatea de excipient necesară la prepararea supozitoarelor prin metoda de turnare vom folosi următoarele relații:

în cazul factorului „continental" $m_e = m_s \times n\ (f.c. \times m_t)$;

în cazul factorului „anglo-saxon" $m_e = m_s \times n\ (m_t / f.a.s.)$,

în care:

m_e - cantitatea de excipient ce trebuie folosită la prepararea supozitoarelor, *g;*

m_s - masa unui supozitor obâinut numai din excipient, *g;*

n - numărul de supozitoare;

f.c. - factorul de dislocuire „continental";

f.a.s. - factorul de dislocuire „anglo-saxon";

m_t - cantitatea totală de substanțe medicamentoase folosită la prepararea supozitoarelor.

În caz dacă, în literatura de specialitate, lipsesc valorile factorilor de dislocuire ei pot fi determinați experimental, aplicând metoda *„Duble Casting"*. Pentru aceasta cantitatea totală de substanță medicamentoasă pentru un anumit număr de supozitoare (ex.: 10) se amestecă cu o cantitate anumită de bază de supozitor (unt de cacao sau gliceride semisintetice) topită, dar insufucientă pentru a umple numărul de alveole necesar (ex.: 10). Amestecul topit se toarnă aproximativ în părți egale în alveolele tiparului. Restul spațiilor din alveole se umplu cu bază topită curată. Tiparul cu supozitoare se răceşte, apoi supozitoarele obținute se întrunesc în patentulă, se topesc din nou şi se amestecă până la obținerea unui amestec omogen, care este turnat din nou în tiparele curate. După răcire, supozitoarele se cântăresc şi se calculează masa medie a supozitoarelor cu substanța medicamentoasă. Pentru a calcula factorul de densitate se efectuează următoarele calcule:

- masa supozitorului cu excipient curat = 2,0 g;
- masa substanței medicamentoase în fiecare supozitor = 0,3 g;
- masa unui supozitor cu substanța medicamentoasă = 2,1 g;
- masa excipientului în supozitor = 2,1 g – 0,3 g = 1,8 g;

- masa excipientului dislocuită de substanță
  2,0 g – 1,8 g = 0,2 g;
- *factorul de densitate pentru substanța dată:*
  0,3 g : 0,2 g = 1,5

Cunoscând factorul de densitate se pot efectua calculele respective pentru prepararea supozitoarelor. Exemplu de calcul pentru 10 supozitoare cu conținut de 300 mg de substanță în fiecare supozitor:

- masa totală de substanță medicamentoasă necesară pentru 10 supozitoare: 300 mg x 10 = 3000 mg = 3,0 g;
- masa totală de excipient pentru 10 supozitoare cu masa de 2,0 g (masa supozitorului obținută după turnare cu excipient curat) : 2,0 g x 10 = 20,0 g;
- cantitatea de excipient dislocuită de substanța medicamentoasă: 3,0 g: 1,5 = 2,0 g;
- cantitatea de excipient necesară pentru prepararea a 10 supozitoare: 20,0 g – 2,0 g = 18,0 g.

Exemplu 7: Rp.: *Zinci oxydi 0,5*
Butyri Cacao q. s.
U. f. suppositorium
D. t. d. N 20
S. Câte un supozitor de 3 ori în zi.

Cantitatea untului de cacao necesară pentru prepararea supozitoarelor prescrise în rețeta examinată se calculează prin expresiile:

$m_e = m_s \times n\ (f.c. \times m_t) = 3{,}0 \times 20 - (0{,}21 \times 10{,}0) = 57{,}9\ g;$

$m_e = m_s \times n\ (m_t / f.a.s.) = 3{,}0 \times 20 - (10/4{,}8) = 57{,}9\ g$

La baia de apă, într-o patentulă de porțelan, se topește untul de cacao, la temperatură ce nu depășește 40° C (untul se înmoae având consistența unei creme și aspect tulbure, evitându-se obținerea unui lichid transparent). La excipientul topit se adaugă prin amestecare incontinuă pulberea fină de oxid de zinc, apoi masa semirăcită se toarnă în tipare, care se țin prealabil la frigider timp de 30 min. Pentru a accelera procesul de solidificare, tiparele se țin ulterior la frigider la aceeași temperatură, 15 min.

Dacă la prepararea supozitoarelor se folosesc excipienţi polietilenglicolici şi glicerogeli, aceştia se încălzesc la temperatura 60— 70°C, iar matriţele tiparului se ung cu glicerol sau cu amestec din părţi egale de ulei de vaselină şi glicerol. La folosirea în calitate de excipienţi a gliceridelor semisintetice neutre, tiparele trebuie să aibă temperatura camerei.

Supozitoare pe bază de excipienţi hidrofili. Supozitoarele pe excipienţi săpun-glicerol, glicerogeli, polietilenglicoli etc. se prepară numai prin turnare. Substanţele medicamentoase solubile în apă sau glicerol se dizolvă respectiv în apă sau glicerol şi se adaugă la excipient nemijlocit înainte de turnare în tipare. Substanţele insolubile în solvenţii menţionaţi se încorporează în forma farmaceutică după tipul suspensiei.

Cantitatea de glicerogel se calculează asemănător untului de cacao. Deoarece densitatea masei glicerogelului (1,15 g/cm^3) este de 1,21 ori mai mare decât a excipientilor graşi (0,95 g/cm^3), glicerogelul se ia in cantităţi mai mari. La efectuarea calculelor se aplică aşa numitul modul de trecere, care rezultă din raportul: 0,95/1,15 = 0,826.

Exemplu 8: Rp.: *Ichthyoli*
Acidi borici aa 0,25
Massae gelatinosae q. s.
U. f. globulus vaginalis.
D. t. d. N 10
S. *Extern, cîte un ovul de 2 ori/zi.*

Prescripţia dată prezintă supozitoare vaginale cu conţinut de ihtiol, încorporat sub formă de soluţie şi acid boric cu dizolvare limitată, încorporat sub formă de suspensie, toate pe excipient hidrofil. Din tabel, luăm valorile numerice ale f.a.s. pentru ihtiol şi acid boric, care constituie respectiv 1,1 şi 1,6. Determinăm valorile numerice ale *fh* pentru substanţele medicamentoase susnumite:

fh ihtiol — 1,1 x 0,826 = 0,91;

fh acid boric — 1,6 x 0,826=1,32.

Cantitatea de glicerogel va constitui:

m =3,5 x 10-(2,5/0,91 + 2,5/1,32 = 30,3 g

3.3.4. Controlul calităţii.

Aspect. Supozitoarele trebuie să aibă un aspect omogen şi să-şi păstreze forma şi consistenţa la temperatura camerei. În secţiune longitudinală, examinate cu lupa (4,5x), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

Comportamentul la topire sau dizolvare. Într-un flacon conic de 100 ml, care conţine 50 ml apă menţinută la temperatura de 37 ± 2 °C se introduce un supozitor. Flaconul se agită prin uşoară rotire o dată la 5 min.

Supozitoarele preparate cu baze liposolubile trebuie să se topească în cel mult 90 min, iar cele preparate cu baze hidrosolubile trebuie să se dizolve în cel mult 1 oră. Pot rămâne în flacon particule de substanţe active şi substanţe auxiliare nedizolvate.

Uniformitatea masei. Faţă de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute (ord. MS Nr.10 din 06.01.2006)

Devieri admise în masa unor substanţe active în supozitoare:

Conţinutul declarat în substanţă activă, g	Devieri admise, %
Până la 0,02 inclusiv	± 20,0
De la 0,02 la 0,05 inclusiv	± 15,0
De la 0,05 la 0,2 inclusiv	± 10,0
De la 0,2 la 0,5 inclusiv	± 7,0
De la 0,5 la 1,0 inclusiv	± 5,0
Peste 1,0	± 3,0

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul in substanţă activă pe supozitor poate să prezinte faţă de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute (FR. X.).

Conţinut declarat în substanţă activă pe supozitor	Abatere admisă
până la 10 mg	±10%
10 mg până la 100 mg	± 7.5%
100 mg şi mai mult de 100 mg	± 5%

Capitolul IV

FORME FARMACEUTICE PREPARATE ÎN CONDIȚII ASEPTICE

4.1. FORME FARMACEUTICE OFTALMICE

Formele farmaceutice oftalmice sunt preparate farmaceutice sterile, sub formă de soluții, suspensii sau unguente folosite în tratamentul şi diagnosticarea bolilor de ochi.

4.1.1. Picături pentru ochi

Picăturile pentru ochi se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (FR. X, IX F.1, p. 1071, „Sterilizare") şi care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Cerințele înaintate către picăturile pentru ochi:

- sterilitate:
- stabilitate;
- toleranță față de mucoasa oculară;
- lipsa incluziunilor mecanice;
- tonicitate.

Pentru unele (la indicațiile medicului), se cere să posede o anumită vâscozitate. La tratarea afecțiunilor ochilor se mai aplică soluții apoase sub formă de băi, față de care se înaintează aceleaşi cerințe.

Picăturile oftalmice şi băile oculare se prepară în condiţii aseptice, iar soluţiile substanţelor medicamentoase se sterilizează sub presiune (122°C, 8 min) sau cu vapori fluenţi (100°C, 15-30 min). Soluţiile substanţelor medicamentoase termolabile, precum şi unele prescripţii compuse se prepară aseptic, fără sterilizare termică ulterioară, pe apă sterilă pentru injecţii (vezi anexa Nr.15).

În scopul menţinerii sterilităţii picăturilor pe parcursul utilizării, precum şi a prelungirii termenului de valabilitate a picăturilor şi băilor oculare, după deschiderea flaconului se adaugă conservant (conform indicaţiilor medicului şi numai pentru aplicare în ochiul intact). Ultimii trebuie să fie inofensivi pentru cornee şi conjunctivă, compatibili cu substanţele active şi eficace în doze mici.

Dintre conservanţii mai des utilizaţi se pot menţiona alcoolii organici (soluţie 0,5% clorbutanolhidrat, soluţie 0,3–0,5 % alcool feniletilic, soluţie 0,9 % alcool benziletilic), precum şi esterii acidului para-aminobenzoic, nipaginul şi nipasolul. Nipaginul se foloseşte sub formă de soluţie 0,1%, mai frecvent este folosit amestecul de nipagin şi nipasol în raportul 0,07%:0,18%. În calitate de conservanţi mai pot fi folosiţi: clorură de benzalconiu 0,01%, clorură de cetilpiridiniu 0,01%, acid sorbic 0,1–0,2%.

Folosirea acidului clorhidric pentru stabilizarea picăturilor şi băilor oftalmice este nedorită, deoarece acidul poate irita membrana ochiului (conform indicaţiilor medicului, el se substituie cu un acid slab, de exemplu acid boric 1,9–2%).

Lichidului lacrimal prezentă un sistem-tampon cu valoarea pH-ului egală cu 7,4. Astfel există necesitatea preparării picăturilor oftalmice pe sisteme-tampon (solvenţi-tampon) care se realizează la indicaţia medicului, în conformitate cu documentele normative. Utilizarea sistemelor-tampon condiţionează sporirea stabilităţii chimice, efectului terapeutic şi micşorarea acţiunii iritante a soluţiilor oftalmice. Pentru a facilita selectarea sistemului-tampon, substanţele medicamentoase oftalmice se clasifică în două

grupuri. Primul din ele include, dicaina, clorhidratul de procaină, mezatonul, sulfatul de zinc etc., pentru care se recomandă folosirea soluției de acid boric 1,9 % (pH = 5,0). Acest sistem-tampon condiționează proprietăți slab acide, neutralizează cantitățile mici de baze, extrase din sticlă. Concomitent acidul boric este neutralizat de lichidul lacrimal și deci nu provoacă dureri.

Pentru substanțele din grupul doi (sulfat de atropină, clorhidrat de efedrina, clorhidrat de pilocarpină, bromhidrat de scopolamină etc.) în practică se folosește un sistem-tampon cu valoarea pH-ului 6,8 având componența: acid boric 18,4 g, tetraborat de sodiu 1,4 g, cloramfenicol 2,0 g, apă pentru injecții sterilă până la 1000 ml. Solventul este izotonic și are proprietăți de conservant. Tot pentru grupul al doilea se aplică ca solvent un sistem-tampon cu următoarea componență: soluție fosfat de sodiu monosubstituit (NaH_2P0_4) 0,8%–5 ml; soluție fosfat disodic (Na_2HP0_4) 0,94%–50 ml; clorură de sodiu 0,43 g.

Una dintre calitățile esențiale ale picăturilor și băilor oftalmice este tonicitatea. Soluțiile respective se consideră izotonice atunci când posedă o presiune osmotică egală cu a lichidului lacrimal, ceea ce corespunde soluției de clorură de sodiu cu concentrația 0,9 ± 0,2 % (0,7–1,1%).

Spre deosebire de soluțiile izotonice, cele hipotonice sau hipertonice, fiind instilate în ochi pot provoca senzații de usturime sau durere. Dacă soluția prescrisă este hipotonică, atunci pentru izotonizare se folosesc: clorură de sodiu; sulfat de sodiu, nitrat de sodiu, glucoza, acid boric etc., conform recomandărilor din documentele normative.

Exemplu 1: Rp.: *Procaini hydrochloridi 0,1*
Zinci sulfatis 0,025
Acidi borici q. s.
Aquae pro injectionibus 10 ml
M. f. sol. isotonicae
D. S. Picături oftalmice

În acest caz, clorura de sodiu nu poate fi folosită ca agent de izotonizare, deoarece formează cu sulfatul de zinc, clorura de zinc, care hidrolizând irită mucoasa. Pentru a utiliza un alt agent de izotonizare, mai întâi se calculează cantitatea de clorură de sodiu necesară, apoi se folosesc coeficienții de recalculare: pentru sulfatul de potasiu - 1,35; pentru nitratul de potasiu - 1,51; pentru acidul boric - 1,89.

Astfel, pentru a obține 10 ml de soluție izotonică sunt necesare 0,09 g clorură de sodiu. Se determină cantitatea de clorură de sodiu care izotonizează o cantitate de soluție echivalentă cantităților de clorhidrat de procaină şi sulfat de zinc. Valorile respective ale echivalenților procainei şi sulfatului de zinc se iau din tabelul respectiv inclus în Farmacopee.

În soluție se găsesc 0,1 g de clorhidrat de procaină ceea ce corespunde la: 0,1 x 0,18 = 0,018 g clorură de sodiu, iar pentru sulfatul de zinc respectiv va fi: 0,25 x 0,12 = 0,003 g. Cantitatea de clorură de sodiu necesară pentru izotonizarea soluției va fi egală cu: 0,09 - (0,018 + 0,003) = 0,09 - 0,021 = 0,069 g. Cunoscând coeficientul acidului boric după clorura de sodiu este calculată cantitatea de acid boric necesară pentru izotonizarea picăturilor oftalmice: 0,069 x 1,89 = 0,13 g. Agentul de izotonizare este adăugat de către farmacist fără a consulta cu medicul, indicând denumirea agentului pe verso-ul rețetei. Substanțele medicamentoase folosite pentru izotonizare trebuie să corespundă cerințelor indicate în documentele tehnice de normare, să fie de calitate „chimic pur" sau „pur pentru analize".

Exemplu 2: Rp.: *Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% 10 ml*
D. S. Picături oftalmice.

Echivalentul după clorura de sodiu al clorhidratului de pilocarpină este de 0,22. Prin urmare, trebuie să luăm: 0,09 - (0,1 x 0,22) = 0,068 g = 0,07 g de clorură de sodiu. În condiții aseptice într-un recipient steril se trec 0,1 g de clorhidrat de pilocarpină şi 0,07 g de clorură de sodiu (aproximativ în 5 ml apă pentru injec-

ții). Soluția se filtrează prin hârtie de filtru prealabil spălată, în flacon confecționat din sticlă neutră, apoi prin același filtru se trece restul de apă pentru injecții. Flaconul se închide cu dop de cauciuc steril, soluția se examinează la lipsa incluziunilor mecanice. La necesitate, filtrarea se repetă. Pentru a asigura calitatea picăturilor la acest compartiment se recomandă ca de efectuat filtrarea prin filtre din sticlă (nr. 3). Flacoanele cu soluție se sterilizează în sterilizatorul cu vapori la 120°+2°C timp de 8 min. Se verifică din nou lipsa incluziunilor mecanice, culoarea soluției, calitatea ambalajului. Flaconul cu preparat finit se etichetează cu eticheta de culoare roz, pe care se indică modul de administrare, data preparării, condițiile de conservare. Pe etichetă se indică: „A păstra la loc răcoros și ferit de lumină", „A se comporta cu precauție!". Flaconul se sigilează, se prescrie signatura.

Exemple de prescripții de picături pentru ochi care se prepară pe soluții izotonice de clorură de sodiu fără indicațiile medicului:

- *Sol. Furacillini 0,02 % - 10 ml;*
- *Sol. Citrali 0,01 % - 10 ml;*
- *Sol. Levomycetini 0,25% - 10 ml;*
- *Sol. Riboflavini 0,02 % - 10 ml*
  Glucozi 0,2
  Citrali 0,001;
- *Sol. Riboflavini 0,02 % - 10 ml*
  Glucozi 0,2
  Acidi ascorbinici 0,02;

Exemple de picături pentru ochi care se prepară fără a folosi clorura de sodiu în calitate de agent de izotonizare:

- *Sol. Collargoli 3 % - 5 ml;*
- *Sol. Kalii iodidi 3 % - 10 ml;*
- *Sol. Calcii chloridi 3 % - 10 ml;*
- *Zinci sulfatis 0,025*
  Sol. Acidi borici 2 % - 10 ml;

- *Natrii tetraboratis*
  Natrii hydrocarbonatis ana 0,1
  Aquae purificatae ad 10 ml;
- *Sol. Sulfacyli natrii 10 % - 10 ml;*
- *Sol. Sulfacyli natrii 20 % - 10 ml;*
- *Sol. Sulfacyli natrii 30 % - 10 ml;*

Utilizarea soluţiilor concentrate la prepararea picăturilor pentru ochi. Unele substanţe medicamentoase se prescriu sub formă de picături oftalmice în cantităţii mici (soluţiile de sulfat de zinc 0,25%, riboflavină 0,02%, acid ascorbic 0,2%). Volumele mici de soluţii prescrise fac dificilă operaţia de cântărire şi, prin urmare, dozarea lor. Neajunsul acesta poate fi evitat, accelerând concomitent şi procesul de preparare a picăturilor pentru ochi prin folosirea soluţiilor concentrate de substanţe medicamentoase sterile (pot fi utilizate atât soluţii concentrate simple, cât şi compuse). Ultimele se prepară aseptic şi se sterilizează în conformitate cu indicaţiile documentelor tehnice de normare (tab. 4.1).

Soluţiile concentrate utilizate pentru prepararea picăturilor oftalmice pe apă pentru injecţii

Denumirea soluţiei	Concentraţia, %	Termenul de valabilitate, în zile la temperatura:	
		25°C	3-5°C
Solutio Acidi borici	4% (1:25)	30	-
Solutio Acidi ascorbinici	2% (1:50)	5	30
Solutio Acidi ascorbinici	10% (1:10)	5	30
Solutio Calcii chloridi	10% (1:10)	30	30
Solutio Citrali	0,02% (1:5000)	-	2
Solutio Kalii iodidi	10% (1:10)	7	-
Solutio Natrii chloridi	10% (1:10)	-	-
Solutio Riboflavini	0,02% (1:5000)	30	-

Dintre soluțiile concentrate compuse preparate pe soluție de riboflavina 0,02% vom menționa: glucoza 20% (1:5), iodura de potasiu 10% (1:10), acidul ascorbic 10% (1:10), acidul boric 4% (1:25), clorura de sodiu 10% (1:10), acidul nicotinic 0,1%.

Exemplu 3: Rp.: *Sol. Riboflavini 0,02% 10 ml*
Acidi ascorbinici 0,05
Acidi borici 0,2
M. D. S. *Picături oftalmice,*

Prescripția magistrală examinată nu conține indicațiile medicului referitor la folosirea soluțiilor-tampon, conservanților. Nu sunt indicate nici condițiile de sterilizare a picăturilor oftalmice. Echivalentul după clorura de sodiu al acidului ascorbic alcătuieşte 0,18, iar al acidului boric - 0,53. Prin urmare, cantitățile de acid ascorbic şi boric prescrise vor izotoniza volumul de 10 ml într-o cantitate de 0,12 g clorură de sodiu, formând astfel soluție hipertonică (0,05 x 0,18 + 0,2 x 0,53 = 0,116 = 0,12 g). Se pot folosi de soluții de riboflavina 1:5000, acid ascorbic 1:10 şi acid boric 1:25, precum şi de soluții mixte de acid ascorbic şi acid boric preparate pe soluție de riboflavina 0,02% (1:5000). La prepararea picăturilor prescrise sunt mai convenabile soluțiile combinate, ceea ce rezultă din următoarele calcule:

soluție de riboflavina 0,02% - 10 ml
soluție de acid ascorbic 1:10 – 0,5 ml (0,05 x 10)
soluție de acid boric 5 ml (0,2 x 25)
Volumul total: 15,5 ml.

Se constată deci că, volumul soluției, precum şi concentrația substanțelor medicamentoase nu corespund cerințelor prescripției. Astfel, picăturile se prepară prin dizolvarea a 0,05 g acid ascorbic şi 0,2 g acid boric în 10 ml soluție de riboflavina 0,02%, varianta optimă de preparare fiind cea cu aplicarea soluțiilor combinate.

Luăm:

soluție de acid ascorbic 10% preparată pe soluție de riboflavina 0,02% - 0,5 ml

soluție de acid boric 4% preparată pe soluție de riboflavină 0,02% - 5 ml

soluție de riboflavină 0,02% - 4,5 ml

Volumul total 10 ml.

Prelungirea acțiunii terapeutice a substanțelor medicamentoase în picăturile oftalmice.

Pentru ca picăturile oftalmice să fie bine tolerate şi să aibă un contact prelungit al substanței active cu mucoasa oculară se apelează deseori la sporirea vâscozității vehiculului substanțelor medicamentoase. Soluțiile vâscoase micşorează eliminarea reflexivă a lacrimilor, evitând înlăturarea substanțelor din ochi şi realizând absorbția lor în cantități mai mari. Vâscozitatea soluțiilor oftalmice nu trebuie să depăşească 40-50 cP, deoarece la depăşirea acestor limite apare pericolul înfundării canalelor lacrimale. Agenții de vâscozitate aplicați la prepararea soluțiilor oftalmice trebuie să fie hidrosolubili şi să dea soluții transparente, să nu reacționeze cu substanțele active sau cu alte substanțe auxiliare din prescripție, să aibă în soluție un indice de refracție similar cu cel al lichidului lacrimal (1,334 - 1,337), să fie bine tolerați şi să permită sterilizarea soluțiilor oftalmice.

Cel mai frecvent folosit agent de sporire a vâscozității soluțiilor oftalmice este metilceluloza, care dă soluții cu indice de refracție 1,335—1,336. Obişnuit, ea se tratează cu jumătate din cantitatea de apă necesară fierbinte (80—90°C) şi se agită. Restul de apă se adaugă în stare rece, pentru dizolvarea totală a substanței medicamentoase, şi periodic se amestecă. Cu scopul măririi viscozității vehiculului substanțelor medicamentoase, în picăturile oftalmice se folosesc mai ales soluțiile de metilceluloză de 0,5 - 1%. Ele sunt limpezi sau puțin opace, vâscoase, având un pH egal cu 7,0 - 7,8 şi fiind stabile în prezența majorității electroliților (pH=2,0 - 12,0).

Exemplu: Soluțiile cu conținut de riboflavină 0,002 g, iodură de potasiu 0,2 g, acid ascorbic 0,02 g, glucoză 0,2 g, meta-

bisulfit de sodiu 0,01 g, trilon B 0,003 g, soluție de metilceluloză 1% 10 ml şi sterilizate la 100°C timp de 30 min se conservează la loc răcoros, fiind valabile 30 de zile.

Referitor la colire, numite şi loțiuni oftalmice sau băi pentru ochi, prezintă soluții apoase care conțin concentrații relativ reduse de substanțe medicamentoase şi sunt folosite pentru spălarea conjunctivei şi globului ocular, vom menționa că datorită volumelor mari, ele trebuie să fie izotonice şi izohidrice. Frecvent, sunt prescrise soluții pentru băi oculare care conțin: clorură de sodiu, acid boric, tetraborat de sodiu, sulfat de zinc, diferite soluții obținute prin extracție.

Substanțele medicamentoase puternic active nu se administrează sub formă de băi oculare. Spălăturle oculare se condiționează în flacoane cu capacitatea de 50, 100 sau 200 ml. Se administrează călduțe cu ajutorul unor păhărele care pot fi adaptate pe arcada oculară, când ochiul deschis vine în contact pentru câteva secunde cu preparatul.

Soluții pentru lentile de contact. Se ştie că lentilele de contact înlocuiesc ochelarii şi se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. La utilizarea acestora în condiții aseptice, precum şi pentru curățarea lor sunt folosite diferite soluții antiseptice, umedifiante, lubrifiante. Soluțiile antiseptice destinate păstrării lentilelor de contact prezintă soluții apoase şi conțin de obicei acid boric, clorură de sodiu. Soluțiile umedifiante au menirea de a forma un film între suprafața hidrofobă a lentilei, confecționată din metilmetacrilat sau alt polimer, şi filmul hidrofil al corneei, precum şi de a curăța lentilele. Astfel de soluții conțiin diverse săruri, agenți tensioactivi, derivați de amoniu cuaternar. Soluțiile lubrifiante se adaugă în ochi pentru a produce un film între lentilă şi cornee; conțin coloizi hidrofili, cum este metilceluloza.

Suspensii otfalmice. La tratarea bolilor de ochi sau când se urmăreşte un efect terapeutic prelungit se prescriu şi suspensii apoase cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile.

Acestea se aplică sub formă de picături, după agitarea prealabilă a flaconului. Vehiculul lor trebuie să satisfacă aceleaşi cerinţe ca şi în cazul soluţiilor oftalmice, iar faza dispersată — să aibă un grad de fineţe avansat. Se recomandă ca mărimea medie a particulelor să fie de 20 μm, iar limita maximă de 40 - 45 μm. Concentraţia fazei dispersate a suspensiilor oftalmice este de obicei redusă, ceea ce previne în bună măsură riscul de aglomerare a particulelor şi de mărire a cristalelor la păstrare. Se prepară aceste picături în condiţii aseptice şi, deoarece nu pot fi aplicate în tratamente antimicrobiene şi încălzite sau filtrate, se recomandă adăugarea în ele a agenţilor antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze uşor la agitare. Se eliberează suspensiile având menţiunea „A agita înainte de administrare".

Soluţii oftalmice uleioase. Picăturile de ochi uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiuri vegetale neutralizate (amigdale, măsline, floarea-soarelui etc), în care se dizolvă substanţele insolubile în apă (de obicei, alcaloizii baze: atropină, cocaină, ezerină, pilocarpină etc). Sfera de utilizare a soluţiilor uleioase este limitată, deoarece ele sunt neplăcute pentru bolnav. Uneori se preferă prepararea unguentelor oftalmice, deşi comparativ cu ele picăturile uleioase aderă mai puţin pe mucoase şi sunt transparente. Picăturile oftalmice uleioase se prepară simplu, fără izotonizare sau izohidratare, contaminarea cu microorganisme a lor fiind mai lentă. La preparare se folosesc vehiculele prealabil sterilizate, se lucrează aseptic.

4.1.2. Unguente oftalmice. Unguentele oftalmice sunt preparate în condiţii aseptice. Sunt utilizate pentru aplicarea acestora pe conjunctiva sub pleoapa pentru analgezie, dilatarea sau contracţia pupilei, reducerea inflamaţiei şi scăderea presiunii intraoculare. Deoarece conjunctiva este o membrană cu mucoasa foarte delicată şi vulnerabilă, către unguentele oftalmice sunt inaintate cerinţe:

- Unguentele oculare nu trebuie să conţină particule solide cu margini ascuţite capabile să afecteze conjunctiva, precum şi substante iritante, şi acizi concentraţi;
- Unguentul oftalmic trebuie să se distribuie spontan la nivelul mucoasei.
- Dacă medicul nu indică şi nici nu există un document tehnic de normare, ca bază de unguent oftalmic trebuie să se utilizeze un amestec de 10 părţi de lanolină anhidră şi 90 părţi de vaselină, clasa „pentru unguente oftalmice".

Pentru a prepara unguentul, componentele sunt topite intr-o patentulă de porţelan care este încălzită pe o baie de apă. Baza topită este filtrată prin mai multe straturi de tifon şi ambalată a câte 10 g în borcane sterilizate uscate, legate cu hârtie pergament, şi sterilizate la 180°C timp de 30 de minute sau la 200°C timp de 15 min. Baza finită este depozitată la loc ferit de lumină, la temperaturi de sub 25°C timp de 2 zile sau la 3-5 ° C timp de până la 30 zile. Ca bază pentru unguente oftalmice, nu sunt utilizate grăsimi care rîncezesc rapid (sunt iritante), vaselina in stare pura (răspândirea slabă la nivelul conjunctivei), baze de săpun (sunt iritante), baze de gelatină (un mediu bun de reproducere pentru microorganisme.) Unguentele oftalmice sunt ambalate a câte 10g în borcane sterilizate uscate şi sigilate cu capace de plastic sterilizate cu garnituri de pergament. Se păstreaza în conformitate cu proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor din compoziţia lor, la temperaturi de sub 25°C sau la frigider (3-5°C) timp de 10 zile, cu excepţia unguentului de pilocarpina de 1,2% şi a celui de tiamină 0,5-1% a căror termen de păstrare la o temperatură de 3-5°C este de 30 de zile.

La prepararea unguentelor oftalmice se folosesc obişnuit aceleaşi substanţe medicamentoase care se prescriu în formele medicamentoase lichide şi care dispersează în baze de unguent. Unguentele posedă acţiune prelungită, deoarece rămân pentru mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

În unguentele oftalmice se prescriu substanţe medicamentoase hormonale cu acţiune: antiinflamatorie (cortizon, hidrocortizon, betametazon, dexametazon), antimicrobiantă (tetraciclină, oxatetraciclină, levomicetină, eritromicină, amfotericină, levorină, monomicină etc.), antiglaucomică (pilocarpină, fetanol), antivirotică (florenal), antialergică (metiluracil), precum şi vitaminică (A, B_2, B_6, B_{12}, D, E etc.). Prelungirea acţiunii substanţelor medicamentoase în unguentele oftalmice depinde de modul de dispersare a acestora, proprietăţile fizico-chimice ale excipienţilor, starea mucoasei oculare etc. Eficacitatea terapeutică a substanţelor medicamentoase administrate pe mucoasa ochiului sub formă de unguent se observă peste câteva minute şi se păstrează timp de câteva ore.

Concomitent cu acţiunea locală, unguentele oftalmice pot manifesta acţiune sistemică, de aceea la prepararea lor se acordă o atenţie deosebită selectării excipientului. Bazele de unguent trebuie să satisfacă mai multe condiţii: să nu fie iritante; să posede consistenţă moale şi să se întindă uşor la mişcarea pleoapelor; să fie sterile, conservabile; să cedeze satisfăcător substanţa activă.

Uneori, la prepararea unguentelor oftalmice se foloseşte amestecul de vaselină (calitatea „pentru unguente oftalmice") cu lanolina anhidră în raportul 8:2 sau 6:4, care se prepară analogic metodei precedente.

In calitate de bază pentru unguent se aplică şi gelul de metilceluloză 3%, compatibil cu majoritatea substanţelor medicamentoase (atropină, pilocarpină, sulfacil de sodiu etc.). Unguentele preparate pe acest excipient nu posedă acţiune iritantă şi nu scad din claritatea vederii. Concomitent, menţionăm incompatibilitatea metilcelulozei cu unele substanţe (rezorcină) şi conservanţi (clorură de benzalconiu, bromură de benzalconiu etc.).

Se prepară unguentele oftalmice în condiţii aseptice riguroase, folosind materii prime şi ustensile sterilizate, deoarece de obicei nu există posibilitatea unei sterilizări finale a medicamentului. Substanţele medicamentoase solubile în apă (alcaloizii să-

ruri, procaína, colargolul, protargolul, metiluracilul, levomicetina, levorina, insulina etc.), precum şi rezorcina şi sulfatul de zinc se dizolvă în apă, rezultând unguente-emulsii. Cele insolubile sau greu solubile în apă şi excipienţi se triturează prealabil în pulberi fine, folosind ulei de vaselină steril sau o cantitate calculată de excipient topit (la 1,0 g pulbere aproximativ 0,5 g lichid), obţinându-se unguente-suspensii.

Exemplu 4: *Ichtyoli 0,15*
Zinci oxydi 0,5
Lanolini 2,0
Vaselini 8,0
M.f. unguentum
D.S. Unguent oftalmic

Unguent polifazic cu conţinut de substanţă coloidală (ihtiol) şi oxid de zinc, insolubil în apă şi excipient. Unguentul se prepată în condiţii aseptice. Pentru prepararea unguentului se foloseşte aliajul de lanolină anhidră (1,4 g) şi vaselină (8,0 g) steril. În patentulă sterilă se iau 0,6 ml apă purificată sterilă şi se dizolvă ihtiolul (0,15 g). Soluţia de ihtiol este emulsionată cu o parte de aliaj topit. Oxidul de zinc se triturează la mojar steril cu restul de aliaj topit. Amestecurile se întrunesc şi se omogenizează. Unguentul se ambalează în borcan steril.

Pentru condiţionarea unguentelor oftalmice se folosesc recipiente de sticlă, tuburi de metal sau material plastic, lucrul fiind efectuat în condiţii aseptice. Tuburile de metal sunt subţiri şi dotate cu prelungire conică, ceea ce facilitează aplicarea unguentului. Ca regulă, însă, aceste unguente se administrează cu ajutorul unei mici spatule sau baghete sterile pe marginea pleoapelor.

4.1.3. Controlul calităţii

Controlul calităţii şi ambalarea picăturilor oftalmice. Picăturile oftalmice se verifică în conformitate cu documentele tehnice de normare, în care sunt prevăzute următoarele probe: variaţii

în volum; determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase; controlul aspectului (claritatea, culoarea, omogenitatea); determinarea pH-ului; controlul sterilității, tonicității, stabilizanților şi conservanților.

Controlului cantitativ sunt supuse toate picăturile pentru ochi. Controlul chimic deplin calitativ şi cantitativ se înfăptuieşte la picăturile oftalmice cu conținut de stupefiante şi substanțe medicamentoase toxice. În lipsa farmacistului-analitician în statele farmaciei, farmacistul-diriginte este obligat să asigure controlul deplin al picăturilor oftalmice care conțin atropină sulfat, bromhidrat de homatropină, dicaină, clorhidrat de pilocarpină, bromhidrat de scopolamină, clorhidrat de etilmorfină

Şe ambalează picăturile oftalmice în flacoane de capacitate respectivă, uşor de manipulat, de preferință uşor de sterilizat care se etanşează cu ajutorul unui dispozitiv potrivit. Pentru a feri de acțiunea luminii se folosesc flacoane din sticlă brună sau din materiale plastice opace sau elastomeri. Condițiile pe care trebuie să le respecte sticla sunt asemănătoare celor înaintate față de sticla folosită la ambalarea formelor medicamentoase injectabile. Dintre materialele plastice cea mai utilizată este polietilena, elastomerii fiind folosiți pentru confecționarea dopurilor.

Recipientele pentru picături oftalmice au şi forme diverse: flacoane cu picurător, fiole de sticlă, flacoane tip antibiotice etc. Flacoanele tip antibiotice pot fi sterilizate, iar dopul de cauciuc şi garnitura sistemului de închidere pot fi înlocuite cu un dop picurător de plastic.

Controlul calității unguentelor (conform prevederilor F.R. ed.X, DAN în vigoare)

Descriere. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen şi să prezinte culoarea şi mirosul caracteristice componentelor.

Omogenitate. Unguentul întins în strat subțire pe o lamă de sticlă şi examinat cu lupa (4,5 x) nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 25 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 50 μm.

pH-ul unguentelor trebuie să fie cuprins între 4,5 şi 8,5; se determină potențiometric.

Masa totală pe recipient. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute de DAN în vigoare.

Sterilitate. în cazul unguentelor sterile se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității" (FR. ed. X; IX.F.2).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute de DAN în vigoare.

4.2. FORME FARMACETICE PENTRU NOU-NĂSCUȚI ŞI SUGARI

Medicamentele pentru nou-născuți şi sugari se prepară în condiții aseptice. Pregătirea personalului, compartimentelor, aparatajului şi recipientelor, ustensilelor şi substanțelor auxiliare se înfăptuieşte în conformitate cu cerințele sanitare, reglementate de documentele tehnice de normare.

Soluțiile pentru uz intern pentru nou-născuti şi sugari se prepară aseptic, prin metoda masă-volum, fără stabilizatori şi conservanți. Ele se filtrează, se toarnă în recipiente, se astupă cu dopuri de cauciuc cu căpăcel, se sterilizează cu vapori saturați sub presiune la 120°+2°C. Sterilizarea cu vapori fluenți la 100°C este admisibilă numai în cazurile când în documentația tehnică de normare această metodă este indicată ca unica posibilă.

In instituțiile medicale curativ - profilactice aceste soluții se livrează în volume unidoze, ambalate în vase cu capacitatea 10—20 ml. Se admite eliberarea lor şi în volume calculate pentru câțiva copii, dar în volume ce nu depăşesc 200 ml, cu condiția ca ele să fie folosite concomitent. Flacoanele cu soluții destupate se întrebuințează imediat. Soluțiile pentru uz intern preparate conform rețetelor de ambulator pot fi prescrise şi livrate din farmacii în volume ce nu depăşesc 100 ml. După deschiderea flacoanelor, soluțiile se vor folosi numai timp de 48 ore, cu condiția că vor fi păstrate la frigider, fapt despre care se indică pe etichetă. Condițiile de preparare şi păstrare a formelor farmaceutice pentru nou născuți şi sugari sunt prezentate în anexa Nr.15.

Exemplu 5: Rp.: *Phenobarbitali 0,005*
Sacchari 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. N 10
S. *Intern, clte o pulbere de 3 ori/zi.*

Procedeele tehnologice de preparare a pulberilor pentru nou-născuți şi sugari sunt asemăntoare celor expuse la prepararea pulberilor ca atare, deosebindu-se numai prin faptul că necesită condiții aseptice. Se livrează aceste pulberi în capsule operculate. Este interzisă prepararea pulberilor pentru copii folosind formele farmaceutice industriale (diferite tipuri de comprimate, capsule etc.)

Exemplu 6: Rp.: *Coffeini-natrii benzoatis 0,25*
Natrii bromidi 0,5
Aquae purificatae ad 100 ml
M. D. S. Intern, câte o linguriță de 3 ori/zi.

In balon cotat steril cu capacitatea de 100 ml se aduc 0,5 g cafeină benzoat de sodiu şi 0,5 g bromură de sodiu, apoi se adaugă apă purificată până la 100 ml. Amestecul se filtrează prin filtre de sticlă nr. 4, se sterilizează la 120°C timp de 8 min. Preparatul finit se pregăteşte pentru livrare conform documentației tehnice de normare. Termenul valabilității - 30 de zile.

Picăturile oftalmice pentru nou-născuți şi sugari se prepară analog cu cele pentru adulți.

4.3. FORME FARMACEUTICE CU ANTIBIOTICE

Eficacitatea formelor farmaceutice cu antibiotice depinde mult de proprietățile specifice ale acestora, care influențează esențial caracteristicile tehnologice şi aspectul biofarmaceutic. Printre aceste proprietăți vom menționa: instabilitatea în procesul conservării (datorită structurii chimice şi, uneori, gradului nesatisfăcător de purificare); rezistența scăzută în mediu acid (îndeosebi a penicilinelor); interacțiunea antibioticelor cu substanțele auxiliare; solubilitatea limitată în apă şi stabilitatea insuficientă a soluțiilor apoase; termolabilitatea antibioticelor, ceea ce exclude strerilizarea termică; posibilitatea obținerii incompatibilităților chimice şi farmacologice în urma interacțiunii antibioticelor cu unele substanțe medtcamentoase. Stabilitatea antibioticelor trebuie menținută atât în procesul preparării şi conservării.

În rețete, antibioticele se prescriu sub formă de pulberi, spălături, suspensii, picături nazale şi auriculare, unguente, supozitoare, picături pentru ochi etc. Formele farmaceutice cu antibiotice se prepară în condiții aseptice.

Exemplu 7: Rp.: *Benzylpenicillini-natrii 200000 UA*
Sol. Natrii chloridi izotonica 150 ml
M.D.S. Extern, pentru spălarea plăgilor.

Pentru a prepara această formă, în soluția izotonica sterilizată şi răcită de clorură de sodiu se dizolvă 0,13 g benzilpenicilină sodică (1000 000 UA = 0,65 g) (vezi anexa Nr.12). Se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea „Preparat aseptic", „A păstra la loc răcoros şi ferit de lumină", „A feri de copii!".

Exemplu 8: Rp.: *Ung. Erytromycini 1% 10,0*
D.S. Extern, unguent nazal.

Unguent-suspensie cu conținut de antibiotic, eritromicină fiind o substanță puternic activă (1,0 g de unguent corespunde la 1000 UA). Pentru prepararea unguentului se iau: eritromicină 0,11 g, lanolină anhidră 4,0 g şi vaselină până la 10,0 g. Eritromicina se suspendează prin triturare în aliajul steril de lanolină

anhidră cu vaselina. Unguentul rezultat se livrează în flacoane sterile închise etanş, etichetat pentru uz extern, cu mențiunea „A păstra la loc răcoros", „A feri de copii!".

Exemplu 9: Rp.: *Laevomycetini 0,2*
Olei Cacao 2,0
Misce fiat suppositorium
D.t.d. N15
S. Câte 1 supozitor de 2 ori/ zi în rect.

Supozitoare rectale cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă, antibiotic insolubil în apă, repartizat în ea după tipul suspensiilor. Se prepară aceste supozitoare în condiții aseptice, verificând prealabil dozele maxime pentru levomicetină. Pentru preparare se iau 3,0 g (0,2x15) levomicetină, 30,0 g (2,0x15) unt de cacao (cantitatea untului de cacao este indicată în rețetă). Mai întâi se aduc la mojar steril 3,0 g levomicetină, care se triturează apoi uşor, conform regulii lui Dereaghin, cu 1,5 g unt de cacao răzuit. Se aduce restul untului de cacao, se frământă până la obținerea unei mase omogene, care se înlătură uşor de pe pereții mojarului şi calota pistilului. Masa se cântăreşte, notând rezultatul măsurării pe verso-ul rețetei. Se etichetează cu mențiunea „A păstra la loc răcoros", „A feri de copii!".

Controlul calității se efectuează conform prevederilor farmacopeice (F.R., ed. X, DAN în vigoare) la formele farmaceutice respective.

ANEXE

Anexa 1

Lista soluţiilor concentrate şi a formelor medicamentoase lichide, recomandate pentru măsurare cu biurete.

Denumirea soluţiei	Concentraţia, %	Termen de valabilitate, zile	
		până la 25 °C	3-5 °C
Acid ascorbic	5	5	
Acid clorhidric	1:10	30	
Adonizidă	-	-	
Apă de mărar		30	
Apă de izmă bună		15	
Apă purificată			
Barbital de sodiu	10	10	
Benzoat de sodiu	10	20	
Bromură de potasiu	20	20	
Bromură de sodiu	20	20	
Cafeină şi benzoat de sodiu	5	7	15
-„-	20	20	
Cloralhidrat	10	5	
-„-	20	15	
Clorură de amoniu	20	15	
Clorură de calciu	10, 20	10	
-„-	50	30	
Extract concentrat de odolean	1:2		
Extract concentrat de ruşcuţă de primăvară	1:2		
Extract concentrat de talpa gâştii	1:2		
Glucoză	5	2	
-„-	10, 20, 40, 50	4	10
Hexametilentetramină	10, 20, 40	20	
Hidrocarbonat de sodiu	5	4	10
Iodură de potasiu	20	15	
Salicilat de sodiu	40	20	
Sulfat de magneziu	10, 25, 50	15	
Tinctură de lăcrămioară			
Tinctură de lăcrămioară şi odolean (în cantităţi egale)			
Tinctură de mătrăgună			
Tinctură de odolean			

Anexa 2

Lista soluțiilor și formelor medicamentoase lichide în farmacii pentru măsurare cu pipeta.

Denumirea	Concentrația
Cordiamină	
Extract lichid de păducel	
Picături de anason și amoniac	
Soluție alcoolică de citral	1 %
Soluție de clorhidrat de adrenalină	1:1000
Soluție de furacilină	1:5000
Soluție de lactat de etacridină	1:500 (1:1000)
Tinctură de izmă bună	
Tinctură de pelin	
Tinctură de talpa-gâștii	

Anexa 3

Tabelul calculelor pentru prepararea soluțiilor concentrate după masă/volum (la 1,0 l soluție)

Denumirea soluției	Concentrația soluției, %	Densitatea, g/ml	Cantitatea	
			Substanța medicamentoasă, g	Apă, ml
Acid ascorbic	5	1,0180	50,0	968,0
Acid boric	3	1,0082	30,0	978,0
Acid boric	4	1,0102	40,0	970,0
Amidopirină	5	1,0032	50,0	953,0
Barbital de sodiu	10	1,0350	100,0	935,0
Benzoat de sodiu	10	1,0381	100,0	938,0
Bromură de potasiu	20	1,1438	200,0	944,0
Bromură de sodiu	10	1,0730	100,0	973,0
Bromură de sodiu	20	1,1488	200,0	949,0
Cafeină şi benzoat de sodiu	10	1,0341	100,0	934,0
Cafeină şi benzoat de sodiu	20	1,0730	200,0	873,0
Cloralhidrat	20	1,0860	200,0	886,0
Clorură de amoniu	20	1,0551	200,0	855,0
Clorură de calciu	5	1,0202	50,0	970,0
Clorură de calciu	10	1,0411	100,0	941,0
Clorură de calciu	20	1,0780	200,0	878,0
Clorură de calciu	50	1,2066	500,0	707,0
Gluconat de calciu	10	1,0441	100,0	944,0
Glucoză	5	1,0182	50,0	968,0
Glucoză	10	1,0341	100,0	934,0
Glucoză	20	1,0680	200,0	868,0
Glucoză	40	1,1498	400,0	749,0
Glucoză	50	1,1857	500,0	685,0
Hexametilentetramină	10	1,0212	100,0	921,0
Hexametilentetramină	20	1,0421	200,0	842,0
Hexametilentetramină	40	1,0880	400,0	688,0
Hidrocarbonat de sodiu	5	1,0331	50,0	983,0
Iodură de potasiu	20	1,1478	200,0	948,0
Salicilat de sodiu	10	1,0301	100,0	940,0
Salicilat de sodiu	20	1,0830	200,0	883,0
Salicilat de sodiu	40	1,1598	400,0	760,0
Sulfacil de sodiu	20	1,0720	200,0	872,0
Sulfacil de sodiu	30	1,1079	300,0	808,0
Sulfat de magneziu	10	1,0481	100,0	948,0
Sulfat de magneziu	20	1,0930	200,0	893,0
Sulfat de magneziu	25	1,1159	250,0	866,0
Sulfat de magneziu	50	1,2206	500,0	721,0

Anexa 4

Coeficienții de mărire a volumului la dizolvarea substanțelor medicamentoase în apă

Denumirea substanței medicamentoase	Coeficient de mărire a volumului, ml/g
1	2
Acetat de plumb	0,30
Acetat de sodiu	0,71
Acetat de sodiu (anhidru)	0,52
Acid acetic	0,62
Acid aminocaproic	0,79
Acid ascorbic	0,61
Acid boric	0,68
Acid glutamic	0,62
Alcool polivinilic	0,77
Amidon	0,68
Amizil	0,80
Antipirină	0,85
Barbamil	0,76
Barbital de sodiu	0,64
Benzoat de sodiu	0,60
Bromură de potasiu	0,27
Bromură de sodiu	0,26
Bromură de tiamină	0,61
Cafeină şi benzoat de sodiu	0,65
Citrat de sodiu	0,48
Cloralhidrat	0,76
Cloramină B	0,61
Clorhidrat de efedrină	0,84
Clorhidrat de etilmorfină	0,76
Clorhidrat de piridoxină	0,71
Clorhidrat de papaverină	0,77
Clorhidrat de pilocarpină	0,77
Clorură de amoniu	0,72
Clorură de calciu	0,58
Clorură de potasiu	0,37
Clorură de sodiu	0,33
Clorhidrat de chinină	0,81
Colargol	0,61
Dibazol	0,82
Dicaină	0,86

1	2
Difenhidramină	0,86
Etazol sodic	0,66
Eufilină	0,70
Extract concentrat uscat standardizat de rădăcini de nalbă mare 1:1	0,61
Extract concentrat uscat standardizat de ruşcuţă de primăvară 1:1	0,60
Fenol cristalin	0,90
Fetanol	0,79
Gelatină	0,75
Gelatoză	0,73
Gluconat de calciu	0,50
Glucoză	0,64
Glucoză (umiditatea 10 %)	0,69
Hexametilentetramină	0,78
Hidrocarbonat de sodiu	0,30
Hidrocitrat de sodiu	0,46
Iod (în iodură de potasiu)	0,23
Iodură de potasiu	0,25
Izoniazidă	0,72
Lactat de calciu	0,67
Metamizol sodic	0,68
Metilceluloză	0,61
Mezaton	0,77
Nitrat de argint	0,18
Nitrat de sodiu	0,38
Nitrit de sodiu	0,37
Norsulfazol sodic	0,71
Nucleinat de sodiu	0,55
Osarsol (în soluţie de hidrocarbonat de sodiu)	0,67
Pahicarpină iodhidric	0,70
Para-aminosalicilat de sodiu	0,64
Pepsină	0,61
Permanganat de potasiu	0,36
Polivinilpirolidonă	0,81
Procaină	0,81
Protargol	0,64
Rezorcină	0,79
Salicilat de sodiu	0,59
Sarea sodică de benzilpenicilină	0,68

1	2
Spazmolitin	0,86
Streptocidă solubilă	0,54
Sulfacil de sodiu	0,62
Sulfat de magneziu	0,50
Sulfat de sodiu (cristalin)	0,53
Sulfat de streptomicină	0,58
Sulfat de zinc (cristalin)	0,41
Tanin	0,65
Tetraborat de sodiu	0,47
Tiosulfat de sodiu	0,51
Trimecaină	0,89
Zaharoză	0,63

* *Coeficientul de mărire a volumului (ml/g) reprezintă creşterea volumului de soluţie, în ml, prin dizolvarea a 1,0 g de substanţă medicamentoasă la 20 °C.*

Anexa 5

Factorul de îmbibare a produsului vegetal medicamentos

Denumirea materiei prime	Coeficient
Flori de muşeţel	3,4
Flori de tei	3,4
Fructe de măcieş	1,1
Frunze de izmă bună	2,4
Frunze de podbal	3,0
Frunze de salvie	3,3
Frunze de siminichie	1,8
Frunze de strugurii ursului	1,4
Frunze de urzică	1,8
Părţi aeriene de coada calului	3,0
Părţi aeriene de albumeală	2,2
Părţi aeriene de lăcrămioară	2,5
Părţi aeriene de pelin	2,1
Părţi aeriene de ruşcuţă de primăvară	2,8
Părţi aeriene de sunătoare	1,6
Părţi aeriene de talpa gâştei	2,0
Rizomi de răculeţ	2,0
Rizomi de sclipeţi	1,4
Rizomi şi rădăcini de odolean	2,9
Rizomi şi rădăcini de sorbestrea	1,7
Scoarţă de călin	2,0
Scoarţă de cruşin	1,6
Scoarţă de lemn dulce	1,7
Scoarţă de poligală	2,2
Scoarţă de stejar	2,0

Adnotare:

1. *Prin factor de îmbibare se înţelege volumul total (în mililitri) pe care îl ocupă 1,0 g produs vegetal după îmbibare cu apă.*
2. *Dacă coeficientul de absorbţie a apei pentru materia primă lipseşte, se recomandă a se folosi următorii coeficienţi: pentru rădăcini şi rizomi – 1,5; scoarţă, părţi aeriene, flori – 2,0; seminţe – 3,0.*

Anexa 6

Lista soluțiilor alcoolice standarde monocomponente, preparate în farmacii conform Documentelor Tehnice de Normare

Denumirea	Concentrația alcoolului, %	Compoziția	Norma de consum (în g) la 1,0 kg produs finit
1	2	3	4
Acid boric 1 %, soluție alcoolică	70	Acid boric Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,2 665,0 335,0
Acid boric 2 %, soluție alcoolică	70	Acid boric Alcool etilic 96 % Apă purificată	22,0 658,0 331,5
Acid boric 3 %, soluție alcoolică	70	Acid boric Alcool etilic 96 % Apă purificată	34,5 654,0 330,0
Acid formic, soluție alcoolică	70	Acid formic Alcool etilic 96 % Apă purificată	14,0 656,5 330,6
Acid salicilic 1 %, soluție alcoolică	70	Acid salicilic Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,2 660,0 332,4
Acid salicilic 2 %, soluție alcoolică	70	Acid salicilic Alcool etilic 96 % Apă purificată	22,2 653,0 329,0
Albastru de metilen 1 %, soluție alcoolică	60	Albastru de metilen Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,2 590,0 410,0
Camfor 10 %, soluție alcoolică	70	Camfor Alcool etilic 96 % Apă purificată	113,2 596,3 300,2
Camfor 2 %, soluție alcoolică	70	Camfor Alcool etilic 96 % Apă purificată	22,7 656,7 330,7
Citral 1 %, soluție alcoolică	96	Citral Alcool etilic 96 %	12,3 991,0
Furacilin 1:1500, soluție alcoolică	70	Furacilin Alcool etilic 96 % Apă purificată	0,7 669,8 337,4
Iod 1 %, soluție alcoolică	95	Iod Alcool etilic 96 % Apă purificată	12,3 982,4 15,3

1	2	3	4
Iod 2 %, soluţie alcoolică	95	Iod Alcool etilic 96 % Apă purificată	24,3 970,6 15,1
Levomicetină 0,25 %, soluţie alcoolică	70	Levomicetină Alcool etilic 96 % Apă purificată	2,6 680,0 327,0
Levomicetină 1 %, soluţie alcoolică	70	Levomicetină Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,2 660,0 332,4
Levomicetină 3 %, soluţie alcoolică	70	Levomicetină Alcool etilic 96 % Apă purificată	32,0 648,1 326,4
Levomicetină 5 %, soluţie alcoolică	70	Levomicetină Alcool etilic 96 % Apă purificată	53,1 636,5 320,0
Mentol 1 %, soluţie alcoolică	90	Mentol Alcool etilic 96 % Apă purificată	13,0 916,5 72,4
Mentol 2 %, soluţie alcoolică	90	Mentol Alcool etilic 96 % Apă purificată	24,0 905,1 75,3
Peroxid de hidrogen 1,5 %, soluţie alcoolică	60	Soluţie peroxid de hidrogen Alcool etilic 96 %	558,4 451,8
Rezorcină 1 %, soluţie alcoolică	70	Rezorcină Metabisulfit de sodiu Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,2 1,0 660,0 332,4
Rezorcină 2 %, soluţie alcoolică	70	Rezorcină Metabisulfit de sodiu Alcool etilic 96 % Apă purificată	22,4 1,0 653,0 328,9
Tanin 4 %, soluţie alcoolică	70	Tanin Alcool etilic 96 % Apă purificată	41,1 648,5 326,5
Ulei de levanţică, soluţie alcoolică		Ulei de levanţică Alcool etilic 96 % Apă purificată	10,0 723,0 270,7
Verde de briliant 1 %, soluţie alcoolică	60	Verde de briliant Alcool etilic 96 % Apă purificată	11,0 558,8 437,0
Verde de briliant 2 %, soluţie alcoolică	60	Verde de briliant Alcool etilic 96 % Apă purificată	22,0 550,0 441,4

Anexa 7

Lista soluțiilor alcoolice standarde compuse, preparate în farmacii conform Documentelor Tehnice de Normare

Denumirea DAN și compoziția în 100 ml de soluție	Compoziția	Norma de consum (în g) la 1,0 kg produs finit
„Menovazin" Mentol sau mentol racemic 2,5 Procaină 1,0 Benzocaină 1,0 Alcool etilic 70 % până la 100 ml	Mentol sau mentol racemic	28,0
	Procaină	11,1
	Benzocaină	11,1
	Alcool etilic 96 %	638,2
	Apă purificată	321,6
Soluție alcoolică de iod 5 %	Iod	53,0
	Iodură de potasiu	21,5
	Alcool etilic 96 %	413,0
	Apă purificată	523,1
Levomecitină 2,0 Acid salicilic 2,0 Alcool etilic 96 % până la 100 ml	Levomecitină	23,0
	Acid salicilic	23,0
	Alcool etilic 96 %	948,7
	Apă purificată	14,7
Levomecitină 2,0 Procaină 1,0 Alcool etilic 96 % până la 100 ml	Levomecitină	21,2
	Procaină	11,1
	Alcool etilic 96 %	648,0
	Apă purificată	326,7
Procaină 2,0 Acid boric 3,0 Alcool etilic 70 % până la 100 ml	Procaină	21,6
	Acid boric	32,4
	Alcool etilic 96 %	635,7
	Apă purificată	320,3

Anexa 8

Tabele alcoolmetrice

Tabelul 1

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g)alcoolului 95 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
95	4,06	8,11	12,17	16,23	20,29	24,34	32,46	40,57	81,14
90	3,84	7,69	11,53	15,37	19,22	23,06	30,75	38,44	76,87
80	3,42	6,83	10,25	13,66	17,08	20,50	27,33	34,16	68,32
70	2,99	5,98	8,97	11,95	14,94	17,93	23,01	29,89	59,77
60	2,56	5,13	7,69	10,26	12,82	15,38	20,51	25,64	51,28
50	2,14	4,27	6,41	8,54	10,68	12,81	17,08	21,35	42,70
40	1,71	3,41	5,12	6,83	9,53	10,24	13,65	17,07	34,13
30	1,28	2,56	3,84	5,12	6,40	7,65	10,24	12,80	25,60
20	0,85	1,70	2,56	3,41	4,26	5,11	6,82	8,52	17,04

Tabelul 2

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96	4,04	8,06	12,11	16,15	20,19	24,23	32,30	40,38	80,75
90	3,79	7,57	11,36	15,14	18,93	22,71	30,28	37,86	75,71
80	3,37	6,73	10,09	13,46	16,82	20,19	26,92	33,65	67,29
70	2,95	5,89	8,83	11,78	14,72	17,67	23,56	29,45	58,89
60	2,52	5,05	7,57	10,09	12,62	15,14	20,18	25,23	50,46
50	2,10	4,20	6,31	8,41	10,51	12,61	16,82	21,02	42,04
40	1,68	3,37	5,05	6,73	8,42	10,10	13,46	16,83	33,66
30	1,26	2,62	3,78	5,04	6,30	7,56	10,08	12,61	25,21
20	0,84	1,68	2,53	3,37	4,21	5,03	6,74	8,42	16,84

Tabelul 3

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,1 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,1	4,04	8,07	12,11	16,14	20,18	24,12	32,28	40,35	80,71
96	4,03	8,06	12,09	16,12	20,16	24,19	32,25	40,31	80,62
95	3,99	7,98	11,97	15,96	19,95	23,94	31,92	39,90	79,79
90	3,78	7,56	11,34	15,12	18,90	22,68	30,24	37,80	75,59
80	3,36	6,72	10,08	13,44	16,80	20,16	26,88	33,60	67,19
70	2,94	5,88	8,82	11,76	14,70	17,64	23,52	29,40	58,80
60	2,52	5,04	7,56	10,08	12,60	15,12	20,16	25,20	50,40
50	2,10	4,20	6,30	8,40	10,50	12,60	16,80	21,00	42,00
40	1,68	3,36	5,04	6,72	8,40	10,08	13,44	16,80	33,59
30	1,26	2,52	3,78	5,04	6,30	7,56	10,08	12,60	25,20
20	0,84	1,68	2,52	3,36	4,20	5,04	6,72	8,40	16,79

Tabelul 4

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,2 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,2	4,03	8,07	12,10	16,13	20,17	24,20	32,27	40,33	80,67
96	4,02	8,05	12,07	16,10	20,12	24,14	32,19	40,24	80,48
95	3,98	7,97	11,95	15,93	19,92	23,90	31,86	39,83	79,65
90	3,77	7,55	11,32	15,09	18,87	22,64	30,18	37,73	75,45
80	3,35	6,71	10,06	13,41	16,77	20,12	26,83	33,54	67,07
70	2,94	5,87	8,81	11,74	14,68	17,61	23,48	29,35	58,69
60	2,52	5,03	7,55	10,06	12,58	15,09	20,12	25,15	50,30
50	2,10	4,10	6,29	8,38	10,48	12,58	16,77	20,96	41,92
40	1,68	3,35	5,03	6,71	8,39	10,06	13,41	16,77	33,53
30	1,26	2,52	3,77	5,03	6,29	7,55	10,06	12,58	25,15
20	0,84	1,68	2,52	3,35	4,20	5,03	6,71	8,39	16,77

Tabelul 5

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,3 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,3	4,03	8,06	12,09	15,12	20,16	24,19	32,25	40,31	80,62
96	4,02	8,04	12,05	16,07	20,09	24,11	32,14	40,18	80,38
95	3,98	7,95	11,93	15,91	19,89	23,86	31,82	39,77	79,54
90	3,77	7,54	11,30	15,07	18,84	22,61	30,14	37,68	75,35
80	3,35	6,70	10,05	13,40	16,75	20,09	26,79	33,49	66,98
70	2,93	5,86	8,79	11,72	14,65	17,58	23,44	29,31	58,61
60	2,51	5,02	7,54	10,05	12,56	15,07	20,09	25,12	50,23
50	2,09	4,19	6,28	8,37	10,47	12,56	16,74	20,93	41,86
40	1,68	3,35	5,03	6,70	8,37	10,05	13,40	16,75	33,49
30	1,26	2,51	3,77	5,02	6,28	7,54	10,05	12,56	25,12
20	0,84	1,67	2,51	3,35	4,19	5,02	6,70	8,37	16,74

Tabelul 6

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,4 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,4	4,03	8,06	12,09	16,12	20,15	24,17	32,23	40,29	80,58
96	4,01	8,03	12,04	16,05	20,06	24,08	32,10	40,13	80,25
95	3,97	7,94	11,91	15,88	19,86	23,82	31,76	39,71	79,41
90	3,76	7,53	11,29	15,05	18,81	22,58	30,10	37,63	75,25
80	3,34	6,69	10,03	13,37	16,72	20,06	26,75	33,44	66,87
70	2,93	5,85	8,78	11,70	14,63	17,56	23,30	29,26	58,52
60	2,51	5,02	7,52	10,03	12,54	15,05	20,06	25,08	50,16
50	2,09	4,18	6,27	8,36	10,45	12,54	16,72	20,90	41,80
40	1,67	3,34	5,02	6,69	8,36	10,03	13,38	16,72	33,44
30	1,25	2,51	3,76	5,02	8,27	7,52	10,03	12,54	25,08
20	0,84	1,67	2,51	3,34	4,18	5,05	6,69	8,36	16,72

Tabelul 7

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,5 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,5	4,03	8,05	12,08	16,11	20,14	24,16	32,22	40,27	80,54
96	4,01	8,01	12,02	16,02	20,03	24,04	32,05	40,06	80,12
95	3,97	7,93	11,90	15,86	19,82	23,79	31,72	39,65	79,29
90	3,76	6,68	11,27	15,02	18,78	22,53	30,04	37,56	75,11
80	3,34	6,68	10,02	13,35	16,69	20,03	25,71	33,39	66,77
70	2,92	5,84	8,77	11,69	14,61	17,53	23,37	29,22	58,43
60	2,50	5,01	7,51	10,02	12,52	15,02	20,03	25,04	50,08
50	2,09	4,17	6,26	8,35	10,44	12,52	16,70	20,87	41,74
40	1,67	3,34	5,01	6,86	8,35	10,01	13,35	16,69	33,38
30	1,25	2,50	3,76	5,01	6,26	7,51	10,02	12,52	25,04
20	0,84	1,67	2,51	3,34	4,17	5,01	6,68	8,35	16,69

Tabelul 8

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,6 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,6	4,03	8,05	12,07	16,10	20,12	24,15	32,20	40,25	80,50
96	4,00	8,00	12,00	16,00	20,00	24,00	32,00	40,00	79,99
95	3,96	7,92	11,87	15,83	19,73	23,75	31,66	39,58	79,16
90	3,75	7,50	11,25	15,00	18,75	22,50	30,00	37,50	75,00
80	3,33	6,67	10,00	13,33	16,67	20,00	25,67	33,34	65,87
70	2,92	5,83	8,75	11,67	14,59	17,50	23,34	29,17	58,34
60	2,50	5,00	7,50	10,00	12,50	15,00	20,00	25,00	50,00
50	2,08	4,17	6,25	8,33	10,42	12,50	16,67	20,84	41,67
40	1,67	3,33	5,00	6,67	8,33	10,00	13,33	16,67	33,33
30	1,25	2,50	3,75	5,00	6,25	7,50	10,00	12,50	25,00
20	0,83	1,67	2,50	3,33	4,17	5,00	6,66	8,33	16,66

Tabelul 9

Corespunderea volumelor (ml) alcoolului etilic de concentrație diferită cu masa (g) alcoolului 96,7 % la temperatura +20 °C.

Volum, ml / Conținutul alcoolului, % (vol.)	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,7	4,02	8,06	12,07	16,09	20,11	24,14	32,18	40,23	80,46
96	3,99	7,99	12,11	15,97	19,97	23,96	31,95	39,94	79,87
95	3,95	7,91	11,86	15,81	19,76	23,72	31,62	39,53	79,05
90	3,74	7,49	11,23	14,98	18,72	22,46	29,95	37,44	74,88
80	3,33	6,66	9,98	13,31	16,64	19,97	26,62	33,28	66,56
70	2,91	5,83	8,74	11,65	14,56	17,48	23,30	29,13	58,25
60	2,50	4,99	7,49	9,98	12,48	14,98	19,97	24,96	49,92
50	2,08	4,16	6,24	8,32	10,40	12,48	16,64	20,81	41,61
40	1,66	3,33	4,99	6,66	8,32	9,98	13,31	16,64	33,28
30	1,25	2,50	3,74	4,99	6,24	7,49	9,98	12,48	24,96
20	0,83	1,66	2,50	3,33	4,16	4,99	6,66	8,32	16,64

Tabelul 10

Valorile cantitative (în g) a apei şi alcoolului etilic cu concentraţiile 96,1-96,7 %, care sunt necesare a fi amestecate, pentru a obţine 1 kg de alcool etilic cu concentraţiile 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96 %.

Concentraţia iniţială a soluţiei alcoolice apoase	20 %		30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		95 %		96 %	
	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool
96,1	827	173	738	262	646	354	548	452	446	554	336	664	218	782	88	912	17	983	2	998
96,2	828	172	739	261	646	354	549	451	447	553	337	663	219	781	90	910	18	982	3	997
96,3	828	172	739	261	647	353	550	450	447	553	338	662	221	779	91	909	20	980	5	995
96,4	828	172	739	261	647	353	551	449	448	552	339	661	222	778	93	907	21	979	7	994
96,5	829	171	740	260	648	352	551	449	449	551	340	660	222	778	94	906	23	977	8	992
96,6	829	171	740	260	648	352	552	448	450	550	341	659	224	776	96	904	24	976	9	991
96,7	829	171	741	259	649	351	553	447	451	549	342	658	225	775	97	903	26	974	11	989

Tabelul 11

Cantitatea de apă purificata si alcool etilic cu concentratiile 95,1-96,5 in mililitri (ml), care trebuie de amestecat la 20⁰ C, pentru a obtine 1000 ml alcool etilic cu concentratia : 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95%.

Concentrația inițială a soluției alcoolice apoase	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		95 %	
	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool
96.5	713.1	310.9	615.3	414.5	513.8	518.1	409.1	621.8	301.8	725.4	192.0	829.0	72.2	932.6	18.6	984.5
96.4	712.7	311.2	614.8	419.9	513.1	517.7	408.3	622.4	300.9	726.1	190.9	829.9	77.1	933.6	17.3	985.5
96.3	712.3	311.5	614.3	415.4	512.5	519.2	407.6	623.1	300.0	726.9	189.9	830.7	75.9	934.6	16.1	986.5
96.2	712.0	311.9	613.7	415.8	511.8	519.8	406.8	623.7	299.1	727.7	188.8	831.6	74.7	935.6	14.9	987.5
96.1	711.6	312.2	613.2	416.2	511.2	520.3	406.0	624.3	298.2	728.4	187.8	832.5	73.6	936.5	13.6	988.6
96.0	711.2	312.5	612.7	416.7	510.5	520.8	405.2	625.0	297.2	729.2	186.8	833.3	72.4	937.5	12.4	989.6
95.9	710.8	312.8	612.2	417.1	509.9	521.4	404.4	625.7	296.3	729.9	185.7	834.2	71.2	938.5	11.2	990.6
95.8	710.4	313.2	611.7	417.5	509.2	521.9	403.7	626.3	295.4	730.7	184.7	835.1	70.0	939.5	9.9	991.6
95.7	710.0	313.5	611.1	418.0	508.6	522.5	402.9	627.0	294.5	731.5	183.6	835.9	68.9	940.9	8.7	992.7
95.6	709.6	313.8	610.6	418.4	507.9	523.	402.1	627.6	293.6	732.2	182.6	836.8	67.7	941.4	7.5	993.7
95.5	709.2	314.1	610.1	418.8	507.3	523.6	401.3	628.3	292.7	733.0	181.6	837.7	66.5	942.4	6.2	994.8
95.4	708.8	314.5	609.6	419.3	506.6	524.1	400.5	628.9	291.8	733.7	180.5	838.6	65.4	943.4	5.0	995.8
95.3	708.4	314..8	609.1	419.7	506.0	524.7	399.7	629.6	290.9	734.5	179.5	839.5	64.2	944.4	3.7	996.8
95.2	708.0	315.1	608.5	420.2	503.3	525.2	399.0	630.3	290.0	735.3	178.4	840.3	63.0	945.4	2.5	997.9
95.1	707.6	315.5	608.0	420.6	504.7	504.7	398.2	630.9	209.0	736.1	177.4	841.2	61.8	946.4	1.3	998.9

Anexa 9

Valoarea densităților unor substanțe medicamentoase vâscoase și volatile.

Denumirea	Densitatea, g/ml
Benzilbenzoat	1,0478
Cloroform	1,474-1,483
Dimexid	1,01
Eter medicinal	0,714-0,717
Glicerol	1,225-1,235
Gudron de mesteacăn	0,925-0,950
Metilsalicilat	1,178-1,185
Macrogol (Polietilenglicol) -400	1,125
Ulei de eucalipt	0,910-0,930
Ulei de floarea soarelui	0,920-0,930
Ulei de izmă bună	0,900-0,910
Ulei de migdale	0,913-0,918
Ulei de piersici	0,914-0,920
Ulei de ricin	0,948-0,968
Ulei de terebentină (rectificat)	0,855-0,863
Ulei de vaselină	0,875-0,890
Vinilin (Balsam Schostakovski)	0,903-0,921

Anexa 10

Coeficienți de mărirea în volum a soluțiilor alcoolice în urma dizolvării substanțelor medicamentoase

Denumirea substanței medicamentoase	Concentrația alcoolului (%, vol.)	Coeficient de mărire a volumului, ml/g
Acid acetilsalicilic	90	0,72
Acid benzoic	70, 90, 96	0,87
Acid boric	70, 90, 96	0,65
Acid salicilic	70, 90, 96	0,77
Antipirină	70	0,88
Barbital	70	0,77
Benzocaină	70, 90, 96	0,85
Bromcamfor	70	0,80
Bromură de potasiu	70	0,36
Bromură de sodiu	70	0,30
Camfor	70, 90, 96	1,03
Cloralhidrat	70, 90, 96	0,59
Clorhidrat de papaverină	30	0,81
Dibazol	30	0,86
Difenhidramină	70, 90, 96	0,87
Eritromicină	70	0,84
Eufilină	12	0,71
Extract de nalbă mare 1:1 (uscat standardizat)	12	0,61
Hexametilentetramină	70, 90	0,79
Iod	70, 90, 96	0,22
Levomicetină	70, 90, 96	0,66
Mentol	70, 90, 96	1,10
Metamizol sodic	30	0,67
Procaină	70, 90	0,81
Rezorcină	70, 90, 96	0,77
Sulfacil de sodiu	70	0,65
Tanin	70, 90, 96	0,60
Terpinhidrat	96	0,77
Timol	70, 90, 96	1,01

Anexa 11

Coeficienții de mărire în volum a amestecurilor apoase sau alcoolice la adăugarea substanțelor medicamentoase.

Denumirea substanței medicamentoase	Fază lichidă	Coeficient de mărire a volumului, ml/g
Amidon	-,,-	0,67
Argilă albă	-,,-	0,39
Azotat bazic de bismut	Apă purificată	0,19
Carbonat de calciu	-,,-	0,38
Etazol	-,,-	0,65
Ftalazol	-,,-	0,65
Glicerofosfat de calciu	-,,-	0,46
Metiluracil	Alcool etilic 30 %	0,69
Norsulfazol	Apă purificată	0,65
Osarsol	-,,-	0,59
Oxid de magneziu	-,,-	0,34
Oxid de zinc	-,,-	0,21
Streptocidă	-,,-	0,69
Sulf	Alcool etilic 70 %, 90 %, 96 %	0,48
Sulfadimezină	Apă purificată	0,68
Talc	-,,-	0,34
Urosulfan	-,,-	0,66

Anexa 12

Corespunderea între masă şi 1 mln UI pentru unele antibiotice

Denumirea	Grame
Amfotericină B	1,38
Benzilpenicilină sare de novocaină	1,0
Benzilpenicilină sare de potasiu	0,625
Benzilpenicilină sare de sodiu	0,65
Cefazolină	1,0
Cefotaxim	1,0
Ceftriaxonă	1,0
Dihidrostreptomicină	1,0
Doxiciclină (vibramicină)	1,15
Eritromicină	1,11
Fenoximetilpenicilină	0,6
Levorin	0,02
Levorin sare de sodiu	0,02
Micoheptină	1,0
Monomicină	1,0
Morfociclină	1,0
Nistatină	0,25
Oleandomicină fosfat	1,3
Oletetrin	1,0
Oxitetraciclină dihidrat	1,0
Polimixină B sub forma de sulfat	0,1
Polimixină M sub forma de sulfat	0,125
Ristomicină sulfat	1,25
Streptomicină sulfat	1,0
Sulfat de kanamicina	1,0
Sulfat de neomicină	1,56
Tetraciclină	1,0
Tetraciclină sub formă de clorhidrat	1,0
Viomicină (florimicină)	1,0

Anexa 13

Factorii de dislocuire pentru unele substanțe medicamentoase folosiți la prepararea supozitoarelor prin metoda de turnare

Nr. d/o	Denumirea substanței medicamentoase	Factorul continental (f.c.)	Factorul anglo-saxon (f.a.s.)
1	Acidum ascorbinicum	0,58	1,73
2	Acidum boricum	0,63	1,60
3	Acidum citricum	0,79	1,27
4	Barbitalum-natrium	0,55	1,81
5	Benzocainum	0,75	1,33
6	Bismuthi subnitras	0,21	4,80
7	Camphora	0,98	1,02
8	Chinini chloridum	0,83	1 20
9	Chinozolum	0,74	1,36
10	Chloralum hydratum	0,67	1,50
11	Dermatolum	0,38	2,60
12	Euphyllinum	0,80	1,25
13	Furazolidonum	0,55	1,81
14	Ichthyolum	0,91	1,10
15	Laevomycetinum	0,63	1,59
16	Metamisolum natrium	0,79	1,27
17	Natrii hydrocarbonas	0,47	2,12
18	Procaini hydrochloridum	0,71	1,40
19	Papaverini hydrochloridum	0,63	1,59
20	Protargolum	071	1,40
21	Phenobarbitalum	0,71	1,40
22	Sulfur praecipitatum	0,62	1,56
23	Taninum	0,81	1,23
24	Xerotormium	0,21	4,80
25	Zinci oxydum	0.25	4,00

Anexa 14

Pierderile de substanțe medicamentoase solide la pulverizare în mojarul nr.1

Denumirea substanței medicamentoase	Pierderile, mg
Acidum acethylsalicylicum	33
Acidum ascorbinicum	12
Acidum benzoicum	34
Acidum nicotinicum	15
Acidum salicylicum	55
Aethazolum	18
Antipyrinum	10
Barbitalum	13
Barbitalum-natrium	12
Benzocainum	24
Benzonaphtholum	15
Bismuthi subnitras	42
Calcii glycerophosphas	25
Calcii lactas	12
Calcii carbonas	14
Camphora	24
Chinini hydrochloridum	12
Codeini phosphas	7
Codeinum	7
Coffeinum	15
Coffeini-natrii benzoas	16
Diacarbum	24
Dibazolum	18
Extractum Glycyrrhizae siccum	18
Ferri lactas	24
Glucosum	7
Hexamethylentetraminum	26
Hexamidinum	15
Kalii bromidum	15
Kalii iodidum	21
Laevomycetinum	29
Magnesii oxydum	16
Mentholum	17
Metamisolum natrium	22

Denumirea substanței medicamentoase	Pierderile, mg
Methylenum coeruleum	16
Natrii benzoas	20
Natrii bromidum	15
Natrii hydrocarbonas	11
Natrii iodidum	21
Natrii salicylas	23
Norsulfazolum	22
Papaverini hydrochloridum	10
Pentoxylum	27
Phenacetinum	19
Phenobarbitalum	18
Phenylii salicylas	24
Phtalazolum	19
Phytinum	18
Resorcinum	10
Saccharum	21
Spasmolytinum	40
Streptocidum album	23
Streptocidum solubile	41
Sulfadimezinum	18
Sulfur praecipitatum	24
Sulfur depuratum	24
Tanninum	11
Terpinum hydratum	15
Theobrominum	18
Theophyllinum	16
Urosulfanum	31
Xeroformium	57
Zinci oxydum	36

Anexa 15

Termenii de valabilitate şi condiţiile de sterilizare a formelor farmaceutice preparate în farmacii

Nr. d/o	Denumirea soluţiei şi concentraţiei	Termenul de valab. în zile la t cel mult 25°C	Conservare	Condiţii de sterilizare (temperatura, durata)	Adnotare
1	2	3	4	5	6
I. SOLUŢII PENTRU UZ INTERN ÎN FLACOANE, ETANŞATE ERMETIC CU DOPURI DE CAUCIUC SAU RODATE, PENTRU NOU NĂSCUŢI					
	Apă purificată	30		120°C 8 min	
	Soluţie de glucoză 5%10% sau 25%	30		120°C 8 min	Se prepară fără stabilizator
	Soluţie de glucoză 5%-100 ml, acid ascorbic 1,0 g	30	Ferit de lumină	100°C 8 min	Se prepară cu apă proaspăt fiartă ţi răcită. La împachetare în doze flacoanele se umplu până la gât
	Soluţie de glucoză10% sau 20% - 100 ml, acid glutamic 1,0 g	30	Ferit de lumină	120°C 30 min	
	Soluţie de dibazol 0,01%	30		120°C 8 min	
	Soluţie de dimedrol 0,02%	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	În maternitate nu se recomandă utilizarea soluţiei de dimedrol ţinând cont de acţiunea deprimantă asupra SNC şi posibilitatea intoxicaţiei
	Soluţie de gluconat de calciu 1%,3%, 5%	30		120°C 8 min	Se dizolvă în apă fierbinte.
	Soluţie de clorură de calciu 5%	30		120°C 8 min	Se prepară din soluţia concentrată de 50%
	Soluţie de acid ascorbic 1%	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	Se prepară din apă proaspăt fiartă şi răcită.
	Soluţie de acid glutamic 1%	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	Se dizolvă în apă caldă

1	2	3	4	5	6
	Soluție de acid nicotinic 0,05%	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de acid clorhidric 1%	30		120°C 8 min	Se prepară din acid clorhidric diluat 8,2-8,4 %, luat drept unitate
	Soluție de cofein benzoat de sodiu 1%	30		120°C 8 min	
	Soluție: Cofein benzoat de sodiu 0,25g sau 0,5 Bromură de sodiu 0,5 g sau 1,0 g Apă purificată până la 100 ml	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție: Acid citric 1,0 g Hidrocitrat de sodiu 5,0 g Apă purificată până la 100 ml	30		120°C 8 min	
	Soluție de sulfat de magneziu 5%,10%,25%	30		120°C 8 min	
	Soluție de bromură de sodiu 1%	30		120°C 8 min	
	Soluție de clorură de sodiu 0,9%	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție: Novocaină 0,5 g Apă pentru injecții până la 100 ml	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de clorhidrat de piridoxin ă 0,2%	30		120°C 8 min	
	Soluție de eufilină 0,5%	15	Ferit de lumină	120°C 8 min	
II. SOLUȚII ȘI ULEIURI PENTRU UZ EXTERN ÎN FLACOANE, ETANȘATE ERMETIC CU DOPURI DE CAUCIUC ȘI RODATE, PENTRU NOU NĂSCUȚI					
	Soluție alcoolică de verde de briliant 1%	2 ani			După distuparea flaconului soluția poate fi utilizată în decursul termenului de valabilitate recomandat

1	2	3	4	5	6
	Soluție de permanganat de potasiu 5%	2	Ferit de lumină	Se prepară în condiții aseptice	Soluția se prepară cu apă purificată sterilă ți se toarnă în flacoane sterile.
	Soluție de colargol 2%, 3%	30	Ferit de lumină	Se prepară în condiții aseptice	Soluția se prepară cu apă purificată sterilă ți se toarnă în flacoane sterile
	Soluție de peroxid de hidrogen 3%	30	Ferit de lumină	Se prepară în condiții aseptice	Soluția se prepară cu apă purificată sterilă ți se toarnă în flacoane sterile se etanşează cu dopuri din polietilenă sau rodate
	Furacilină 0,02 g Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau 10% până la 100 ml	30		120°C 8 min	
	Soluție de lactat de etacridină 0,1%	30	La răcoare Ferit de lumină	120°C 8 min	Lactatul de etacridină se dizolvă în apă fierbinte.
	Ulei de măslini	30	La răcoare Ferit de lumină	180°C 30 min	Uleiul se sterilizează în flacoane pentru sânge cu capacitatea 50 ml etanşate cu dopuri din cauciuc tipul "IR-21" sau alte similare şi de rodate. Nu se admite folosirea dopurilor de tipul "25P" (roşii)
	Ulei de floarea soarelui	30	La răcoare Ferit de lumină	180°C 30 min	
	Ulei de vazelină	30	La răcoare Ferit de lumină	180°C 30 min	

III. PICĂTURI PENTRU OCHI ŞI SOLUŢII OFTALMICE ÎN FLACOANE ŞI STICLE ETANŞATE ERMETIC CU DOPURI DE CAUCIUC RODATE						
Nr. d/o	**Denumirea soluţiei şi concentraţia**	**Termenul de valab. în zile la t**		**Conservare**	**Condiţii de sterilizare (temperatura, durata)**	**Adnotare**
		cel mult 25°C	**3-5°C**			
1	2	3	4	5	6	7
	Soluţie de sulfat de atropină 0,25%,0,5%,1% Componenţa: Sulfat de atropină 0,025 g, 0,05 g, 0,1 g Clorură de sodiu 0,088 0,085 g, 0,08 g Apă purificată până la 10 ml		30	Tabelul A Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluţie de bromhidrat de homatropină 0,5%, 1% Componenţa: Bromhidrat de homatropină 0,05g,0,1g Clorură de sodiu 0,082, 0,072 g Apă purificată 10 ml	30	30	Tabelul A Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluţie de dicaină 0,25% 0,5%, 1% Componenţa: Dicaină 0,025g, 0,05g, 0,1 g Clorură de sodiu 0,085, 0,081 g, 0,072 g Apă purificată 10 ml	90	30	Tabelul A	100°C 30 min	Soluţia de dicaină 0,5% se prepară fără stabilizator
	Soluţie de dicaină 1%, 2%, 3% Componenţa: Dicaină 0,1g,0,2g, 0,3g Clorură de sodiu 0,081g, 0,072g, 0,053g, 0,035g Tiosulfat de sodiu 0,005 g Apă purificată până la 10 ml	90	30	Tabelul A	120°C 8 min	Soluţiile de dicaină 2% şi 3% ne se păstrează în frigider

1	2	3	4	5	6	7
	Dicaină 0,05 g Sulfat de zinc 0,05 g Rezorcină 0,05 g Soluție de acid boric 2% - 10 ml	30	30	Tabelul A Ferit de lumină	120°C 8 min	După sterilizarea şi răcirea soluției cu conținut de dicaină, acid boric, sulfat de zinc, se adaugă rezorcină în condiții aseptice
	Dimedrol 0,02 g Soluție de acid boric 2% - 10 ml		30	Ferit de lumină	120°C 8min	
	Soluție de iodură de potasiu 3%	30	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de clorură de de calciu 3%	30			120°C 8 min	
	Soluție de colargol 2%,3% Componența: - Colargol 0,2 g, 0,3 g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	Se prepară în condiții aseptice	Se admite filtrarea soluției prin filtru de hârtie fără cenuşă
	Soluție de levomicetină 0,25% Componența: Levomicetină 0,025 g Clorură de sodiu 0,09g Apă purificată 10 ml	7	7	Ferit de lumină	100°C 30 min	Levomicetina se dizolvă în apă fierbinte
	Levomicetină 0,01 g Soluție acid boric 2%10ml	7	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	Levomicetina se dizolvă în apă fierbinte
	Levomicetină 0,02 g Sulfat de zinc 0,03 g Rezorcină 0,05 g Soluție de acid boric 2% 10 ml		15	Ferit de lumină	100°C 30 min	După sterilizarea şi răcirea soluței de levomicetină, sulfat de zinc şi acid boric se adaugă rezorcină în condiții aseptice
	Hidrocarbonat de sodiu 0,05g Tetraborat de sodiu 0,05g Clorură de sodiu 0,04 g Apă purificată 10 ml	30	30		120°C 8 min	În 3/4 de apă se dizolvă tetraboratul de sodiu, apoi clorura de sodiu şi în ultimul rând hidrocarbonatul de sodiu
	Soluție de iodură de sodiu 3%	30	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	

1	2	3	4	5	6	7
	Iodură de sodiu 0,4 g Clorură de calciu 0,4 g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluție de novocaină 1% Componența: Novocaină 0,1 g Clorură de sodiu 0,072 g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Novocaină 0,05 g Sulfat de zinc 0,02 g Rezorcină 0,1 g Soluție de acid boric 1% - 10 ml	10	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	După sterilizarea și răcirea soluției cu conținut de novocaină, se adaugă rezorcină în condiții aseptice.
	Novocaină 0,05 g Sulfat de zinc 0,02 g Rezorcină 0,1 g Acid boric 0,1 g Soluție clorhidrat de adrenalină 0,1%-10 pic. Apă purificată 10 ml	10	20	Ferit de lumină	100°C 30 min	După sterilizarea și răcirea soluției cu conținut de novocaină, acid boric, sulfat de zinc, se adaugă rezorcină și soluție de clorhidrat de adrenalină în condiții aseptice
	Soluție de norsulfazol-sodiu 10%	10	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de clorhidrat de pilocarpină1%,2%,4%,6% Componența: Clorhidrat de pilocarpină 0,1g, 0,2g, 0,4g, 0,6 g Clorură de sodiu 0,068, 0,46g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină Tabelul A	120°C 8 min	Soluțiile de 4% și 6% de clorhidrat de pilocarpină se prepară fără clorură de sodiu
	Clorhidrat de pilocarpină 0,1 g Acid boric 0,2g Apă purificată până la 10 ml		30	Ferit de lumină Tabelul A	120°C 8 min	Acidul boric se dizolvă în apă fierbinte
	Clorhidrat de pilocarpină 0,1 Soluție de clorhidrat de adrenalină 0,1%-10 ml	30	30	Ferit de lumină Tabelul A	120°C 8 min	Clorhidratul de pilocarpină se dizolvă în soluție de 0,1% clorhidrat de adrenalină prepară la uzină

	2	3	4	5	6	7
	Soluție de riboflavină 0,02% Componența: Riboflavină 0,002 g Clorură de sodiu 0,09g Apă purificată 10 ml	90	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	Riboflavina se dizolvă la încălzire
	Riboflavină 0,001 g Acid ascorbic 0,03 g Acid boric 0,2 g Apă purificată proaspăt fiartă 10 ml	2	7	Ferit de lumină	100°C 30 min	Riboflavina şi acidul boric se dizolvă la încălzire
	Riboflavină 0,002 g Acid ascorbic 0,02 g Clucoză 0,2 g Clorură de sodiu 0,06 g Apă purificată proaspăt fiartă 10 ml	2	7	Ferit de lumină	100°C 30 min	Riboflavina se dizolvă la încălzire
	Riboflavină 0,002 g Clorură de sodiu 0,09 g Soluție de citral 0,01% 0,1 ml, Apă purificată până la 10 ml	2	5	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Riboflavină 0,002 g Iodură de potasiu 0,2 g Clucoză 0,2 g Trilon B 0,003 g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Riboflavină 0,002 g Acid ascorbic 0,02 g Clucoză 0,2 g Metabisulfit de sodiu 0,01 g Trilon B 0,003 g Apă purificată 10 ml	7	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Riboflavină 0,002 g Acid ascorbic 0,02 g Glicoză 0,2 g Metabisulfit de sodiu 0,01 g Trilon B 0,003 g Soluție de metilceluloză 1%-10 ml	7	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluție de sulfapiridazin-sodiu 10%, 20% Componența: Sulfapiridazin-sodiu 1,0 g, 2,0 g Apă purificată până la 10 ml	30	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	

1	2	3	4	5	6	7
	Soluție de sulfacil-sodiu 20% Componența: Sulfacil-sodiu 2,0 g Metabisulfit de sodiu 0,05 g Apă purificată 10 ml	-	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluție de sulfacil-sodiu 10%, 20%, 30% Componența: Sulfacil-sodiu 1,0 g, 2,0 g, 3,0 g Tiosulfat de sodiu 0,015 g Soluție de acid clorhidric 1M – 0,035 ml Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de furacilină 0,02% Componența: Furacilină 0,002 g Clorură de sodiu 0,085 Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Sulfat de zinc 0,025 g Soluție de acid boric 2%-10 ml	30			120°C 8 min	Acidul boric se dizolvă cu apă fierbinte
	Sulfat de zinc 0,03 g Novocaină 0,1 g Soluție de acid boric 2%10 ml		30	Ferit de lumină	100°C 30 min	Acidul boric se dizolvă cu apă fierbinte
	Sulfat de zinc 0,025 g Dimedrol 0,03 g Soluție de acid boric 2%-10 ml		30	Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluție de citral 0,01%-10 ml Clorură de sodiu 0,09 g		30	Ferit de lumină	100°C 30 min	Se prepară pe soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% în condiții aseptice
	Soluție de clorhidrat de etilmorfină 2% Componența: Clorhidrat de etilmorfină 0,2 g Clorură de sodiu 0,06g Apă purificată 10 ml	30	30	Ferit de lumină Tabelul A	100°C 30 min	

1	2	3	4	5	6	7
	Soluție oftalmică de săruri Componența: Clorură de sodiu 5,30g Clorură de potasiu 0,75 g Clorură de calciu (anhidră) 0,48 g Acetat de sodiu (anhidru) 3,90 g Glucoză (anhidră) 0,8g Acid clorhidric diluat(8%) 0,05 ml Apă purificată până la 1 l	30		120°C 8 min		
	Soluție oftalmică de săruri (cu clorură de magneziu) Componența: Clorură de sodiu 5,30g Clorură de potasiu0,75 Clorură de calciu (anhidră) 0,48 g Acetat de sodiu (anhidru) 3,90 g Glucoză (anhidră) 0,8g Clorură de magneziu anhidră) 0,30 g Acid clorhidric diluat (8%) 0,05 ml Apă purificată până la 1 l	30		120°C 8 min		
Picăturile neindicate în tabelul 4 şi etanşate au termen de valabilitate nu mai mult de 2 zile						
4. ALTE FORME FARMACEUTICE **4.1. Concentrate pentru prepararea picăturilor oftalmice ***						
	Soluție de iodură de potasiu 20%	30		Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Soluție de acid ascorbic2%, 5%, 10%	5	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	Soluția se prepară cu apă purificată proaspăt fiartă
	Soluție de acid boric 4%	30			120°C 8 min	Acidul boric se dizolvă cu apă fierbinte
	Soluție de tiosulfat de sodiu 1%	30			100°C 30 min	
	Soluție de riboflavină 0,02%	90	30	Ferit de lumină	120°C 8 min	
	Riboflavină 0,02 g Acid ascorbic 2g sau 10g Apă purificată proaspăt fiartă până la 100 ml	5	30	Ferit de lumină	100°C 30 min	

1	2	3	4	5	6	7
	Riboflavină 0,02 g Acid boric 4,0 g Apă purificată până la 100 ml	30		Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Riboflavină 0,02 g Acid nicotinic 0,1 g Apă purificată până la 100 ml	30		Ferit de lumină	100°C 30 min	
	Soluție de sulfat de zinc 1% sau 2%	30			120°C 8 min	
	Soluție de citral 0,02%		2	Ferit de lumină		Se prepară în condiții aseptice cu apă purificată sterilă
* Flacoanele cu concentrate destupate trebuie să fie utilizate timp de o zi						
4.2. Unguente						
	Excipient pentru unguente oftalmice * 100,0g Componența: Lanolină anhidrică 10g Vazelină pentru ung. oftalmice 90,0 g	2	30	Ferit de lumină		
	Unguent cu pilocarpină 1% sau 2% Componența: Clorhidrat de pilocarpină 0,1 g sau 0,2 g Excipient pentru unguent oftalmic 10,0 g		30	Ferit de lumină Tabelul A	Se prepară în condiții aseptice	
	Unguent cu tanină 1% sau 5%	20			Se prepară în condiții aseptice	
* Excipientul pentru unguente oftalmice se obține prin topirea lanolinei anhidre și a vazelinei pentru unguente oftalmice într-o ceașcă de porțelan la încălzire pe baia de apă. Excipientul topit se strecoară prin câteva straturi de tifon, se ambalează în borcane de sticlă sterile uscate, se astupă cu hârtie de pergament și se sterilizează în sterilizatorul cu aer la 180°C - 30-40 min sau la 200°C - 15-20 min în dependență de volumul unguentului.						
4.3. Mixturi și soluții pentru uz intern *						
	Infuzie din rizomi și rădăcini de odolean din 10,0g și frunze de menă 4,0g - 200 ml Bromură de sodiu 3,0 g Amidopirină 0,6 g Cofein benzoat de sodiu 0,4 g Sulfat de magneziu 0,8 g		10	Ferit de lumină		

1	2	3	4	5	6	7
	Infuzie din rădăcini de Linte lanceolată din 0,6 g – 200 ml Hidrocarbonat de sodiu Benzoat de sodiu câte 4,0 g		10	Ferit de lumină		
	Soluție de acid clorhidric 1% 100 ml Pepsină 2,0 g		10			
	Soluție de acid clorhidric 1% sau 2%		10			
	Soluție de iodură de potasiu 0,25%	10		În flacoane întunecate Ferit de lumină		
* Mixturile cu conținut de infuzii, decocte, mucilagii neindicate ân tabel, au un termen de valabilitate de 2 zile						
	Soluție de novocaină 0,25% sau 0,5%	10		În flacoane întunecate Ferit de lumină		
	Soluție de sulfat de magneziu 10%,25%,33%,50%	15				
	Soluție de clorură de calciu 5% sau 10%	10				
	Soluție "Ringher" Componența: Clorură de sodiu 0,9 g Hidrocarbonat de sodiu Clorură de potasiu Clorură de calciu câte 0,02 g Apă purificată până la 100 ml	5	10			
	Apă de mentă	30				
	Apă de mărar	30				
4.4. Concentrate pentru prepararea mixturilor și soluțiilor						
	Soluție de barbital-sodiu 10%	10				
	Soluție de glucoză 10%, 50%	4	10			
	Soluție de bromură de potasiu 20%	20		Ferit de lumină		

1	2	3	4	5	6	7
	Soluţie de iodură de potasiu 20%	15		Ferit de lumină		
	Soluţie de clorură de calciu 50%	30				
	Soluţie de acid clorhidric 10%	30				
	Soluţie cofein benzoat de sodiu 5%	7	15			
	Soluţie cofein benzoat de sodiu 20%	20				
	Soluţie benzoat de sodiu 10%	20				
	Soluţie bromură de sodiu 20%	20		Ferit de lumină		
	Soluţie de hidrocarbonat de sodiu 5%	4	10			
	Soluţie de salicilat de sodiu 40%	20		Ferit de lumină		
	Soluţie de cloralhidrat 10%	5		Ferit de lumină		
	Soluţie de cloralhidrat 20%	15		Ferit de lumină		
4.5. Pulbere						
	Dimedrol 0,005 g Zahăr(glucoză) 0,2 g	90		În capsule de hârtie parafinată la loc uscat, ferit de lumină	Se prepară în condiţii aseptice	Pentru copii
	Dibazol 0,003 g ,0,005 g, 0,008g Zahăr(glucoză) 0,2 g	90		la loc uscat, ferit de lumină	Se prepară în condiţii aseptice	Pentru copii
4.6. Picături nazale şi soluţii pentru uz extern *						
	Soluţie de acid boric 2% - 10 ml Soluţie de clorhidrat de adrenalină 0,1%-10 pic	10	30	Ferit de lumină		
	Soluţie de colargol 3%	30		Ferit de lumină		
	Soluţie de protargol 2%	30		Ferit de lumină		

1	2	3	4	5	6	7
	Soluție Lugol 0,25% (cu glicerină) Componența: Iod 0,25 g Iodură de potasiu 0,5g Glicerină 98,5 g Apă purificată 0,75 ml 30	30		În flacoane întunecate, ferit de lumină		
	Soluție de tetraborat de sodiu în glicerină Componența: Tetraborat de sodiu 20,0 g Glicerină 80,0 g	30				
* Formele medicamentoase neindicate în tabelul 5.6 au un termen de valabilitate până la 10 zile						
	Soluție de peroxid de hidrogen 3% Componența: Peroxid de hidrogen(27,5-40%)- de la 7,5 până la 11g (6,8-9,9ml) în dependență de conținutul peroxidului de hidrogen în preparatul inițial Benzoat de sodiu 0,05g Apă purificată până la 100 ml	2 ani		Loc răcoros, ferit de lumină		
	Soluție de furacilină 0,02%	20		Ferit de lumină		
4.7. Semifabricate pentru prepararea soluțiilor de uz extern, picăturilor nazale, pulberilor și unguentelor						
	Soluție de dimedrol 1%	20		Ferit de lumină		
	Soliție de acid boric 2%	15	30			
	Soluție de tiosulfat de sodiu 60%	15				
	Oxid de zinc Talc părți egale	30				
	Pudră de xeroform (pentru nou născuți)	15			180°C 30 min	Flacoanele cu pudră destupate se sterilizează în sterilizatoare cu aer, apoi se etanșează cu dopuri sterile în condiții aseptice.

	Unguent cu furacilină 0,2% Componenţa: Furacilină 0,2 g Ulei de vazelină 0,6 g Vazelină 99,2 g		30	Ferit de lumină		
	Lanolină hidrică Vazelină părţi egale Componenţa: Lanolină anhidr. 168 g Vazelină 240 g Apă purificată 72 ml	15		Ferit de lumină		
	Lanolină hidrică Componenţa: Lanolină hidrică 70 g Apă purificată 30 g	15		Ferit de lumină		
Termenul de valabilitate al formelor medicamentoase preparate în farmacii ne incluse în anexa 2 este de: - pentru picături oftalmice - 2 zile - pentru soluţii injectabile - 2 zile - pentru infuzii, decocte, mucilagii - 2 zile - pentru emulsii, suspensii - 3 zile - pentru celelalte forme medicamentoase - 10 zile						

Bibliografie

1. European Pharmacopoea,ed. 7, 2010
2. Farmacopea Română. Ed.X., Ed. Medicală, 2005.
3. U.S. Pharmacopoeia, 29, cap. 1975; 1160; 795; 797
4. Diug E., Diug O. Forme farmaceutice încapsulate. Capsule (capitolul XXXIII): În: Iuliana Popocici, Dumitru Lupuleasa, Tehnologie farmaceutică, tratat, ed. Polirom, Iaşi, 2009, vol. 3, p. 181–286.
5. Diug E.,Trigubenco I. Tehnologia medicamentelor în farmacie. Ed. Universitas, Chişinău, 1992, 390 p.
6. Ordinul MS RM nr. 10 din 06.01.2006 *„Cu privire la supravegherea calităţii formelor medicamentoase preparate în farmacii"*.
7. Ordinul MS RM nr. 434 din 28.11.2007 *„Cu privire la modul de prescriere şi livrare a medicamentelor"*.
8. Ordinul MS RM nr. 112 din 27.03.2007 *„Cu privire la interzicerea preparării soluţiilor pentru administrarea parenterală în cadrul farmaciilor de spital"*.
9. Ordinul MS RM nr. 113 din 17.02.2011 *„Cu privire la aprobarea Farmacopeilor de referinţă în Republica Moldova"*.
10. Reguli şi normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea şi exploatarea întreprinderilor şi instituţiilor farmaceutice", aprobate de MS şi PS la 29 .09.2005, nr. 01.10.32.1-5, înregistrate la Ministerul justiţiei sub nr. 427 din 07.11.2005